



Regulatory Proposal

PRO2005-04

Guidance for Setting Pesticide Maximum Residue Limits Based on Field Trial Data

This consultation document provides guidance for setting pesticide maximum residue limits (MRLs) or tolerances for plant commodities based on field trial residue data. The Canadian term "maximum residue limit" and the American term "tolerance" are used interchangeably in this document and has legal meaning in each jurisdiction. These guidelines are a product of the NAFTA Tolerance/MRL Harmonization Workgroup, which was charged with formulating a statistically based, scientifically defensible methodology for establishing tolerances. One of the goals of harmonizing the tolerance-setting process is to reduce trade barriers. However, such harmonization is predicated on the assumption that the same data sets are available to the regulatory bodies establishing the tolerances. As such, harmonization should encourage the sharing of field trial data between regulatory bodies.

The first section of this document provides background information on the impetus for establishing the workgroup and introduces the statistical basis of the methodology proposed by the workgroup. The second section describes the decision algorithm for establishing the appropriate statistically based tolerance value. The third section provides standard operating procedures (SOPs) for utilizing an Excel® spreadsheet produced by the workgroup that incorporates the statistical calculations and decision algorithm. The spreadsheet is available at www.pmra-arla.gc.ca/english/pdf/mrl/method_calc.xls. The fourth section will discuss supplemental topics to include rounding. An appendix is also included that provides a sample calculation using the tolerance spreadsheet.

Please provide any comments on this publication within 45 days of the date of release of this document to Publications at the address below.

(publié aussi en français)

28 September 2005

This document is published by the Alternative Strategies and Regulatory Affairs Division, Pest Management Regulatory Agency. For further information, please contact:

Publications
Pest Management Regulatory Agency
Health Canada
2720 Riverside Drive
A.L. 6605C
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Internet: pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.pmra-arla.gc.ca

Information Service:
1 800 267-6315 or (613) 736-3799
Facsimile: (613) 736-3798



ISBN: 0-662-41719-4 (0-662-41720-8)

Catalogue number: H113-8/2005-4E (H113-8/2005-4E-PDF)

© Her Majesty the Queen in Right of Canada, represented by the Minister of Public Works and Government Services
Canada 2005

All rights reserved. No part of this information (publication or product) may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical photocopying, recording or otherwise, or stored in a retrieval system, without prior written permission of the Minister of Public Works and Government Services Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

**NAFTA Guidance Document
for
Guidance for Setting Pesticide Tolerances
Based on Field Trial Data**

**United States Environmental Protection Agency
Office of Pesticide Programs**

and

**Health Canada
Pest Management Regulatory Agency**

Executive Summary

This document provides guidance for setting pesticide tolerances or maximum residue limits (MRLs)¹ for plant commodities based on field trial residue data. These guidelines are a product of the NAFTA Tolerance/MRL Harmonization Workgroup, which was charged with formulating a statistically based, scientifically defensible methodology for establishing tolerances. One of the goals of harmonizing the tolerance-setting process is to reduce trade barriers. However, such harmonization is predicated on the assumption that the same data sets are available to the regulatory bodies establishing the tolerances. As such, harmonization should encourage the sharing of field trial data between regulatory bodies. The first section of this document provides background information on the impetus for establishing the workgroup and introduces the statistical basis of the methodology proposed by the workgroup. The second section describes the decision algorithm for establishing the appropriate statistically based tolerance value. The third section provides standard operating procedures (SOPs) for utilizing an Excel[®] spreadsheet produced by the workgroup that incorporates the statistical calculations and decision algorithm. The fourth section will discuss supplemental topics to include rounding. Also included is an appendix that provides a sample calculation using the tolerance spreadsheet.

¹ The Canadian term "maximum residue limit" and the American term "tolerance" are used interchangeably in this document.

Table of Contents

I.	Introduction and Background	1
A.	Impetus for Harmonization	1
B.	Statistical Basis	1
II.	Flowchart/Decision Algorithm	5
III.	Using the Tolerance Spreadsheet	8
A.	Inspect and Adjust Data	8
B.	Enter Data into Spreadsheet	8
C.	Residues Values Below the LOD and/or LOQ	16
D.	Assess Lognormality Assumption	17
E.	Sample Size Consideration	19
F.	Selecting the Appropriate Tolerance Value	20
IV.	Establish Tolerance/MRL	21
	List of Abbreviations	23
Appendix I	Sample Calculation	25
A.	Inspect and Adjust Data	25
B.	Enter the Data into Spreadsheet	25
C.	Residue Values Below the LOD and/or LOQ	27
D.	Assess Lognormality Assumption	28
E.	Sample Size Consideration	29
F.	Selecting the Appropriate Tolerance Value	29
G.	Establish Tolerance/MRL	30

I. Introduction and Background

A. Impetus for Harmonization

This document provides guidelines and standard operating procedures (SOPs) for establishing tolerances based on field trial residue data. The guidelines and SOPs result from the activities of the NAFTA Tolerance/MRL Harmonization Workgroup, which was charged with formulating a statistically based, scientifically defensible methodology for determining tolerances or maximum residue limits (MRLs), the maximum legal limit for a pesticide residue in a food or feed crop. The ultimate goal of the Tolerance/MRL Harmonization Project was to propose a standard methodology that could be used by the United States and Canada as part of our joint review program such that the same or similar data sets result in the same recommendation for tolerance or MRL levels. Such harmonization could significantly reduce trade barriers and should encourage the sharing of field trial data by government regulatory bodies. Although the workgroup is formally considered a NAFTA project, observers from the European Union (EU), the European Commission (EC), and the California Department of Pesticide Regulation (DPR) participated in the meetings and provided valuable input and discussion. The workgroup recognizes that any proposed procedures would serve as guidance for establishing tolerances and not fixed rules.

The current method for setting tolerances is based on identifying the highest residue from a field trial data set and then "rounding up." There is little guidance regarding how much higher the tolerance should be than the highest field trial residue. Different reviewers and different agencies/governments can have different views regarding the level at which tolerances should be set. However, there is a consensus that the level at which tolerance values are set should balance the probability associated with wrongly seizing a legally treated crop versus the probability of being incapable of detecting illegal use with a reasonable degree of confidence. Therefore, the workgroup agreed early on that any proposed methodology must recognize this "balancing act" that is implicit in establishing tolerance levels. A balance must be reached between setting tolerances high enough so as to avoid seizing crops which were legally treated and setting them low enough such that residues from illegal use can be detected. In addition, the harmonization workgroup decided that any developed methodology should be reasonably simple to use by non-statisticians (requiring only calculators or spreadsheets), should aim to be reasonably well-accepted, and should be based – as far as possible – on accepted statistical principles and methods.

B. Statistical Basis

Current tolerance-setting methods ("rounding up") can result in widely divergent tolerance proposals depending upon the size of the sample and the judgement and biases of the specific reviewer and regulatory bodies. The methodology used in current practice does not have a well-grounded statistical basis, and is unduly and inappropriately dependent on the number of field trials that are considered. More specifically, the

maximum value present in a data set is highly variable from one sample to another and are expected to increase monotonically as the sample size grows. The result is that residues from the same parent distribution (i.e., same shape, mean, and standard deviation) can result in dramatically different tolerances in terms of both magnitude and nominal expected percentile depending upon the number of field trials submitted: the fewer field trials/samples submitted, the lower the tolerance and the lower the nominal percentile at which the tolerance is established².

There is no intrinsically defensible reason why, *a priori*, a tolerance for commodity with generally fewer required field trials (i.e., a minor crop) should be established at a nominally lower percentile than the tolerance for a commodity with a larger required number of field trials (i.e., a major crop). Ideally, in order to be more defensible in a statistical sense, the tolerance would be established at some consistent nominal percentile of the expected population distribution regardless of the number of field trials. This percentile-based method would lead to a tolerance that was less significantly influenced by the number of samples collected and would be far less variable from sample to sample than estimates based on a single highest observation that is the tolerance-setting method now used.

Any established tolerance-setting procedure should consider as part of that procedure the number of field trials submitted so as to appropriately ensure, with a sufficient desired degree of confidence, that a legally applied pesticide will not result in residues which exceed the tolerance. The greater the number of field trials, the greater the confidence one can have that some given nominal percentile value would adequately cover legal pesticide applications. This suggests that tolerances should be established, in part, based on statistical upper confidence limit (UCL) of a nominal percentile. Establishing a tolerance, in this way explicitly considers one aspect of the balancing that is an intrinsic part of tolerance setting in that it helps to ensure that the tolerance is set at a level that is sufficiently high so as to preclude a reasonable possibility for a legally applied pesticide to result in residues that exceed the tolerance. If a tolerance were set, for example, at the 95% UCL of the 95th percentile, one could be 95% confident that an established tolerance exceeds at least 95 percent of the residues that would result if a pesticide were applied at the maximum application rate and the crop was harvested at the minimum pre-harvest interval (PHI) according to label use instructions.

However, there is another side to this "balancing act." This other side requires that tolerances not be established so high that there is little probability of detecting misuse. In order to reach such a balance, one should avoid establishing a tolerance at a level which far exceeds a given (high end) nominal percentile of the distribution – regardless of the upper confidence limit on the lower percentile. For example, it might be desirable to avoid setting a tolerance at levels greater than the expected 99th percentile of a

² To verify this, the workgroup compared random samples of various sizes from the same lognormal distribution (i.e., a lognormal distribution with the same mean and standard deviation). The workgroup observed that in general the maximum value increased as the sample size increased.

distribution of residue values. Both sides of this “balancing act” can be combined to establish “dual criteria”, which, together, meet the desire to avoid setting tolerances so low that legal use practices can result in illegal (tolerance- or MRL-exceeding) residues, but not so high that illegal uses would only rarely be detected. This can be done by establishing a guideline such that tolerances should be established at the minimum of either the 95% UCL of the 95th percentile or the 99th percentile.

This is in fact the primary focus of the workgroup’s proposed methodology, which came to be called “the 95/99 rule.” That is, establish the tolerance as the minimum of either the 95% UCL on the 95th percentile or the point estimate of the 99th percentile based on the assumption that field trial residues are distributed lognormally. Other methods for calculating tolerances were considered to supplement the 95/99 rule when certain circumstances (e.g., non-lognormal distribution, small sample size, or extensive number of residues values which are below the LOD) result in underlying assumptions not being met or tolerance values that are impractically high. To the extent that the methodology can or might be accepted by the EU, Codex, or governmental regulatory bodies that are not part of NAFTA, the workgroup took into consideration the current methods used by these bodies.

One of the methods considered by the workgroup was that used informally by the California DPR, which came to be called “the California method”. The California method consists of adding three arithmetic standard deviations to the arithmetic mean of the field trial residue values. For a normal distribution, the mean plus three standard deviation represents (the point estimate of) the 99th percentile. Although the DPR workgroup members did not believe the residue values to be normally distributed, they found on an empirical basis that the method produced reasonable estimates and believed that it captured some upper percentile estimate. Indeed, if the California method is interpreted with respect to the Chebychev Inequality, which states that *for any distribution, at least $(1 - 1/k^2)$ % of the distribution is within k standard deviation of the mean*, then the mean plus three standard deviations represents at least the 89th percentile.

As previously mentioned, the calculations involved in the 95/99 rule are based upon the assumption that the field trial residue values are lognormally distributed. As this assumption may not be met for every data set, the workgroup sought an alternative distribution-free approach to calculating an upper percentile based tolerance level. With the Chebychev interpretation, the California method seemed a reasonable alternative to the 95/99 rule for data sets where the validity of the lognormal assumption could be questionable. Due to the generality of the Chebychev Inequality, the California method may not capture as high of an upper percentile value as that sought by the 95/99 rule. However, to attain an upper bound on the 95th percentile, the Chebychev Inequality requires that 4.5 standard deviations be added to the mean, not three. The workgroup agreed that “backing off” the upper percentile value was a reasonable trade off for the generality (i.e., validity with respect to any distribution) of the inequality.

In addition to non-lognormal data sets, the workgroup felt that the methodology needed to specifically address small data sets (i.e., fewer than ca. 15 samples). For small data sets, the estimates of the mean and standard deviation of the population based on the sample may not be very accurate. To reduce the number of parameters being estimated for the lognormal distribution from two (mean and standard deviation) to just one, an additional assumption is made for these small data sets with respect to the relationship between the mean and standard deviation. Specifically, the assumption was made that the standard deviation is equal to the mean (i.e., the coefficient of variation [CV] is equal to one). Empirically, a coefficient of variation of one appeared to be a not unreasonable assumption for field trial residue data. Based on the assumptions that the population is lognormal and a coefficient of variation equal to one, the 95th percentile can be calculated as 3.9 times the median (i.e., 50th percentile). To ensure the tolerance value would be sufficiently high so as not to be exceeded by a legally treated crop, the 95% upper prediction limit (UPL) on the median is calculated and then multiplied by 3.9. This calculation was termed "the UPLmedian95 method." For small sample sizes, this method could be used as an alternative to the 95/99 rule when the estimate of the standard deviation is considered to be inaccurately high.

The EU is one of the few regulatory bodies that have developed statistically based methods for establishing tolerances. One of the methods formulated by the EU (termed EU Method I) is conceptually equivalent to the first part of the 95/99 rule (i.e., it is a 95% UCL on the 95th percentile). However, this EU method relies on the assumption that field trial residues are distributed *normally*, rather than lognormally. The workgroup members agreed that a default assumption of lognormality is more appropriate than an assumption of normality for field trial residue data. The assumed form of the underlying distribution is important as the calculation of the 95% UCL on the 95th percentile will be systematically **larger** if residue values are assumed to be from a lognormal distribution than if they are assumed to be from a normal distribution. Additionally, the EU also employs the Dixon Q-test to determine if high residue values are outliers. As with the EU Method I, the Dixon Q-test relies on the assumption of normality. Consequently, residue values that are consistent with a lognormal distribution (i.e., a right-skewed distribution) might be considered "outliers" on the assumption of a normal distribution. In other words, if the distribution of residue values is assumed to be lognormal (as opposed to normal), then fewer residue values would be considered outliers.

The other method employed by the EU is a "distribution-free" estimate referred to as EU Method II. The method consist of doubling the 75th percentile of the field trial residue values. The support for this method seems to be empirical-based. At the time, the EU considered the 75th percentile to be reasonable upper percentile value that could be reliably estimated for smaller data sets. Doubling the 75th percentile was considered a "safety factor" that ensured the tolerance would not be exceeded. Generally the EU calculates MRLs using both Method I and Method II, and selects the smaller of the two as the tolerance value.

The above methods (the 95/99 rule, EU Method I and II, and the California method) do not encompass all the methods considered, but they do represent the primary methods upon which the workgroup focused. The next section of this document explains the decision algorithm developed by the workgroup that considers the circumstances under which some of the above methods would be employed.

II. Flowchart/Decision Algorithm

The flowchart in Figure 1 describes the methodology formulated by the NAFTA MRL/Tolerance Harmonization Workgroup for calculating statistically based pesticide tolerances for plant commodities based on field trial residue data where critical good agricultural practices³ (cGAP) are followed. Initially, the workgroup focused on statistical methods for calculating tolerances for "ideal" data sets. The workgroup considers a data set to be "ideal" if it satisfies the following criteria: (1) there are relative few non-detectable residues, (2) the data set is approximately lognormally distributed, and (3) the sample size is large. The three primary decision nodes of the flowchart require that these three aspects of a data set be assessed before setting a tolerance. If a data set is "flagged" for not satisfying one or more of the above criteria, then supplemental procedures/statistical methods may be employed before setting a tolerance. The flowchart outlines the supplemental procedures/statistical methods and considerations that should be employed if a data set deviates substantially from these ideal criteria.

The first step of the methodology requires the user to enter the field trial data into the tolerance spreadsheet. **As the spreadsheet is highly automated, it is important that the user enter the data using a standard format and following the exact "cut and paste" procedures that are detailed in the "Using the Tolerance Spreadsheet" section.**

The next step of the methodology involves reviewing and inspecting the field trial for issues related to non-detectable residues, inconsistent PHIs and/or application rates (see the "Using the Tolerance Spreadsheet" section of this document for additional details).

Once the data have been entered into the spreadsheet and reviewed/inspected, the next steps in the methodology involves determining which method will be used to establish the tolerance or MRL and whether or not the data need to be supplemented. For simplicity, we will first consider the case when a data set is "ideal." If a data set is not flagged for any of the three criteria (i.e., the outcome of all three primary decision nodes is "No"), then "the 95/99 rule" (see the "Statistical Basis" section) should be used to set the tolerance. In other words, for an ideal data set, the tolerance would be set as the minimum of either the 95% upper confidence limit on the 95th percentile or the point estimate of the 99th percentile.

³ Conditions under which a pesticide is applied at the maximum application rate and the crop is harvested at the minimum PHI according to label use instructions are termed "critical good agricultural practices."

If a data set is flagged for containing many non-detects (i.e., the outcome of the “Flag for ND Issue?” decision node is “Yes”), then the user should considering using maximum likelihood estimation (MLE) techniques to supplement the data set. The workgroup suggests that no more than 10–15% of the data be non-detects. The workgroup observed that for data sets with less than 10–15% censoring, there seemed to be little difference in the tolerance values calculated from the original data sets and their corresponding MLE-supplemented counterparts. If MLE techniques have been used to supplement a data set, the supplemented data set should continue through the other decision nodes.

If a data set is flagged for not being reasonably lognormal based on the conclusion of the approximate Shapiro-Francia test statistic (i.e., the outcome of the “Flag for Lognormal Issue?” decision node is “Yes”), then the user should visually inspect the lognormal probability plot to determine if the data set is reasonably lognormal (see the “Using the Tolerance Spreadsheet” section for more detail). If the user’s visual inspection of the probability plot confirms the conclusion drawn from the approximate Shapiro-Francia test statistic (i.e., the outcome of the “Visually Inspect Probability Plot, OK?” decision node is “No”), then the “Mean + 3SD method” (i.e., the “California method”) should be used to calculate the tolerance for the data set. The tolerance value calculated using the California method represents an upper bound estimate of the 89th percentile for any distribution (see the “Statistical Basis” section). However, if the user does not agree with conclusion drawn from the Shapiro-Francia test statistic (i.e., the user determines from the probability plot that the data set is reasonably lognormal) or the conclusion drawn from the Shapiro-Francia test statistic indicates that the data set is reasonably lognormal, then the user should continue to the last decision node.

If the data set is flagged for having too few samples (i.e., the outcome of the “Flag for # Points Issue?” decision node is “Yes”), then the “UPLMedian95th method” should be calculated. The workgroup recommends that data sets with fewer than 15 samples be considered small. The value calculated by the UPLMedian95th method represents upper estimate of the 95th percentile based on the median residue value (see the “Statistical Basis” section). The value calculated using the UPLMedian95th method should then be compared to the value calculated from the 95/99 rule (both methods assume the residue data are lognormally distributed) and the minimum of these two values should be used as the tolerance or MRL value.

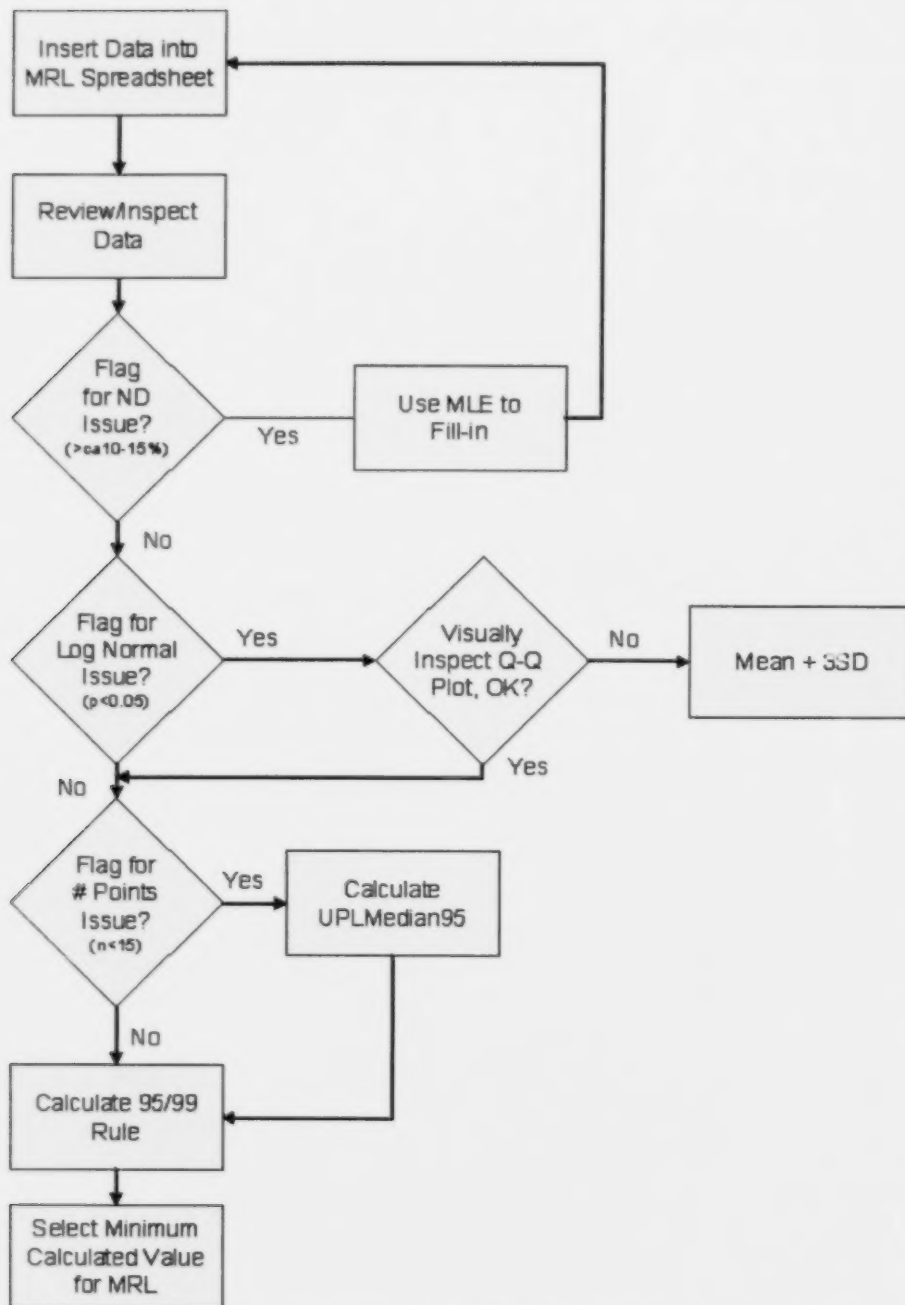


Figure 1 Spreadsheet Algorithm for Estimating Pesticide Tolerance/MRLs

III. Using the Tolerance Spreadsheet

A. Inspect and Adjust Data

Before a data set is actually entered into the tolerance spreadsheet, the field trial data should be inspected to determine which residue values are to be included. Sometimes a field trial study will include samples that were collected at various pre-harvest intervals (PHIs) and/or with multiple application rates. Generally, all samples within a data set should be within $\pm 25\%$ of the maximum application rate and $\pm 25\%$ of the minimum PHI as indicated on the label. The workgroup strongly recommends that only one of these parameters (application rate or PHI) be allowed to deviate from cGAP as indicated on the label⁴. Although the workgroup supports a case-by-case approach to adjusting values, it strongly cautions against using field trial data where either the application rate or PHI is not within $\pm 25\%$ of cGAP.

Additionally, the analyst should note the field trial samples with residue values below the laboratory's limit of quantitation (LOQ) and those that are below the limit of detection (LOD), if possible⁵. Residues below the LOQ are sometimes referred to as non-quantifiables (NQs), whereas residues below the LOD are sometimes referred to as non-detects (NDs). Although there is a distinction between the NQs and NDs these values are often treated in a similar fashion. At this point, the analyst should also decide which the values to impute for the NQs (or NDs). Commonly used values include $LOQ/\sqrt{2}$ (or $LOD/\sqrt{2}$), $LOQ/2$ (or $LOD/2$), and LOQ (or LOD). Although the values imputed for NQs (or NDs) can influence estimates of the mean and standard deviation, these effects are considered minimal if a relatively small fraction of the data (less than ca. 10%) is censored (i.e., below LOQ)⁶.

B. Enter Data into Spreadsheet

Once the data have been inspected and adjusted for deviations from cGAP (if necessary and deemed appropriate), the data should be entered (as a column) into the "Data Library" worksheet in the tolerance/MRL spreadsheet. The data should be entered using a standard format with the following information:

- (1) the regulator to which the field trial data were submitted (e.g., EPA or PMRA)

⁴ In some case, the effect of a PHI longer than minimum PHI may *counteract* the effect of application rate higher than the maximum rate. If one were to use such data set, the residue should not be adjusted.

⁵ An easy way to differentiate these values is to change the colour of the values to red.

⁶ Maximum likelihood estimation (MLE) techniques provide better estimates of the mean and standard deviation of censored data sets. Although this guidance document does not provide instructions for obtaining MLE-based estimates, the workgroup has developed a spreadsheet for calculating MLE estimates that will be made available.

- (2) the name of the chemical used in the field trial study
- (3) the name of the crop to which the chemical was applied in the field trial study
- (4) the nominal PHI (or PHI range) for the field trial data set, as multiple PHIs and/or application rate can be included in field trial study
- (5) the nominal application for the field trial data set, again as multiple PHIs and/or application rate can be included in field trial study
- (6) the name of the company or group submitting the field trial data.

This identifying information is important for uniquely identifying data sets, especially when being shared by multiple regulatory bodies. An additional "Citation" worksheet is included in the spreadsheet for providing additional detail pertaining to the field trial study⁷.

Once the data set has been entered on the "Data Library" worksheet in the appropriate format, the entire data set (including the identifying information) should be copied to the "Data" worksheet. This is the only step required of the reviewer. There is no need to sort the residue values. The rest of the procedures/calculations in the tolerance spreadsheet are performed automatically. **As the spreadsheet is highly automated, it is important for the reviewer to follow the exact procedures outlined (and illustrated) hereafter. Any deviation from these instructions could result erroneous calculations.**

⁷ The information entered on the "Data Library" worksheet is automatically copied to the "Citation" worksheet. However, any additional information must be directly entered on the "Citation" worksheet.

The following steps should be followed for using the spreadsheet.

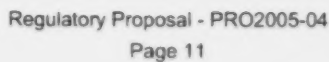
1. Copy the entire data set from the "Data Library" worksheet.

The screenshot shows an Excel spreadsheet with the following data table:

	FD	FE	FF	FG	FH	FI	FJ
1 EPA	EPA	EPA	EPA	EPA	EPA	EPA	EPA
2 Pymetrozine	Pymetrozine	Pymetrozine	Pymetrozine	Pymetrozine	Pymetrozine	Pymetrozine	Pymetrozine
3 LeafLettuce	LeafLettuce	LeafLettuce	LeafLettuce	LeafLettuce	LeafLettuce	LeafLettuce	LeafLettuce
4 0-1 Day	0 Days	5 Days	7 Days	7 Days	9 Days	0-1 Day	
5							
6							
7 Residue	Residue	Residue	Residue	Residue	Residue	Residue	Residue
8	0.052	0.616	0.136	0.021	0.059	0.059	0.036
9	0.000	0.574	0.195	0.127	0.060	0.060	0.037
10	0.001	0.838			0.232	0.232	
11	0.001	0.316			0.036	0.036	
12	0.002	1.316				0.011	
13	0.090	0.977			0.047	0.047	
14	0.001	0.789			0.168	0.168	
15	0.005	0.757			0.102	0.102	
16	0.008	1.403			0.387	0.387	
17	0.011	0.492			0.054	0.054	
18		1.938				0.016	
19		1.036			0.062	0.062	
20		0.136					
21		0.374					
22							
23							
24							
25							
26							
27							
28							
29							
30							
31							
32							

At the bottom of the spreadsheet, the status bar shows: Sum=11.58 and NUM.

- NOTE:** Usually, there will already be a data set on the data worksheet. The newly pasted data set will either be longer or shorter than the previous data set. Steps 3a to 5a detail the procedures to follow if the newly pasted data set is longer than the previous data set, and steps 3b to 4b detail the procedures to follow if the newly pasted data set is shorter than the previous data set.



- 3a. If the newly pasted data set is longer than the previous data set, select the last cell in both column C and D, and then place the cursor over the bottom right corner of the last cell in column D to activate the "drag and fill" procedure in Excel® indicated by the black crosshair.

The screenshot shows an Excel spreadsheet with the following data:

Residues	LN(Residues)	Z-scores
0.616	-0.48	-0.38
0.574	-0.56	-0.66
0.938	-0.18	0.38
0.316	-1.15	-1.55
1.314	0.27	1.00
0.977	-0.02	0.66
0.789	-0.24	0.12
0.757	-0.28	-0.12
1.403	0.34	1.55
0.492	-0.71	-1.00
1.938		
1.036		
0.136		
0.374		

The spreadsheet also includes a menu bar (File, Edit, View, Insert, Format, Tools, Data, Window, Help) and a toolbar with various icons. The status bar at the bottom shows 'Sum=1.71' and '10,00'.

- 4a. Next hold down the left mouse button and drag the crosshair straight down until the bottom edge of the shadow box is even with the last residue value from the newly pasted data set.

The screenshot shows an Excel spreadsheet with the following data table:

Residues	LN(Residues)	Z-scores
0.616	-0.48	-0.38
0.574	-0.56	-0.66
0.938	-0.10	0.38
0.316	-1.15	-1.55
1.314	0.27	1.00
0.977	-0.02	0.66
0.789	-0.24	0.12
0.757	-0.28	-0.12
1.403	0.34	1.55
0.492	-0.71	-2.00
1.938		
1.036		
0.136		
0.374		

The status bar at the bottom indicates: "Subtotal: 1.71".

- 5a. Once the left mouse button is released, the shadow box fills in the appropriate formulae for the cells in the shadow box. This concludes the manual operations required by the users in order to obtain tolerance calculations.

NOTE: The "drag and fill" outlined in the previous section is equivalent to copying the last cell in both column C and D, and pasting them into the blank cell of columns C and D to the right of the newly pasted data set.

The screenshot shows an Excel spreadsheet with the following data:

Residues	LN(Residues)	Z-scores
0.616	-0.48	-0.27
0.574	-0.56	-0.45
0.038	-0.18	0.27
0.316	-1.15	-1.21
1.314	0.27	0.90
0.977	-0.02	0.45
0.789	-0.24	0.09
0.757	-0.28	-0.09
1.403	0.34	1.21
0.492	-0.71	-0.66
1.938	0.66	1.71
1.036	0.04	0.66
0.136	-2.00	-1.71
0.374	-0.98	-0.90

The status bar at the bottom shows: Ready, Sum=3.99, N=14.

- 3b. If the newly pasted data set is shorter than the previous data set, select the cells in columns B, C, and D that extend past the last residue value of the newly pasted data set.

File Edit View Insert Format Tools Data Window Help

B22 0.055

Courier New 10 B

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	Regulator:	EPA								
2	Chemical:	Pymetrozine								
3	Crop:	LeafLettuce								
4	PHI:	0-1 Day								
5	App. Rate:									
6	Submitter:									
7		Residues	LN(Residues)	Z-scores						
8		0.616	-0.48	0.19						
9		0.574	-0.56	0.06						
10		0.838	-0.18	0.59						
11		0.316	-1.15	-0.31						
12		1.314	0.27	1.13						
13		0.977	-0.02	0.74						
14		0.789	-0.24	0.45						
15		0.757	-0.28	0.31						
16		1.403	0.34	1.40						
17		0.492	-0.71	-0.06						
18		1.938	0.66	1.87						
19		1.036	0.04	0.92						
20		0.136	-2.00	-0.45						
21		0.374	-0.98	-0.19						
22		0.055	-2.90	-1.87						
23		0.055	-2.90	-1.40						
24		0.060	-2.81	-1.13						
25		0.083	-2.49	-0.92						
26		0.110	-2.21	-0.74						
27		0.110	-2.21	-0.5						
28										
29										
30										
31										
32										

H > H\ Flowchart > Data Library > Data > Probability Plot > MRL Summary > EU Method I > EU M1 >

Select destination and press ENTER or choose Paste

Sum=21.697

NLRH

- 4b. Next press the "Delete" key on the keyboard. This concludes the manual operations required by the users in order to obtain tolerance calculations.

NOTE: Erroneous calculations may result if the delete function from the edit menu or from the right mouse click menu is employed.

Residues	LW(Residues)	Z-scores
0.616	-0.49	-0.27
0.574	-0.56	-0.45
0.838	-0.18	0.27
0.316	-1.15	-1.21
1.314	0.27	0.90
0.977	-0.02	0.45
0.789	-0.24	0.09
0.757	-0.28	-0.09
1.403	0.34	1.21
0.492	-0.71	-0.66
1.938	0.66	1.71
1.036	0.04	0.66
0.136	-2.00	-1.71
0.374	-0.98	-0.90

C. Residues Values Below the LOD and/or LOQ

As mentioned previously, residue values below the LOQ are referred to as non-quantifiables (NQs) and those below the LOD are called non-detects (NDs). Although there is a clear distinction between the two categories, these types of data are treated similarly and are generically referred to as censored data. These censored values should have been identified earlier (preferably in some easily identifiable manner), as recommended in the "Inspect and Adjust Data" section.

The workgroup recommends the use of MLE techniques to estimate the mean and standard deviation of a data set if more than 10–15% of the data set is censored. The workgroup has developed a spreadsheet that implements the "robust method", an MLE-based procedure for estimating the mean and standard deviation of a lognormal

population based on a censored (i.e., below the LOQ or LOD) sample⁸. Based on the MLE estimates, values consistent with the estimated distribution are calculated for the censored residues. The advantage of using this MLE technique is that it utilizes information about the proportion of the sample that is censored in addition to the values of the detectable residues when estimating the mean and standard deviation. However, the workgroup cautions against using MLE techniques for data sets with a large degree of censoring (i.e., >60%), as such methods become less reliable.

D. Assess Lognormality Assumption

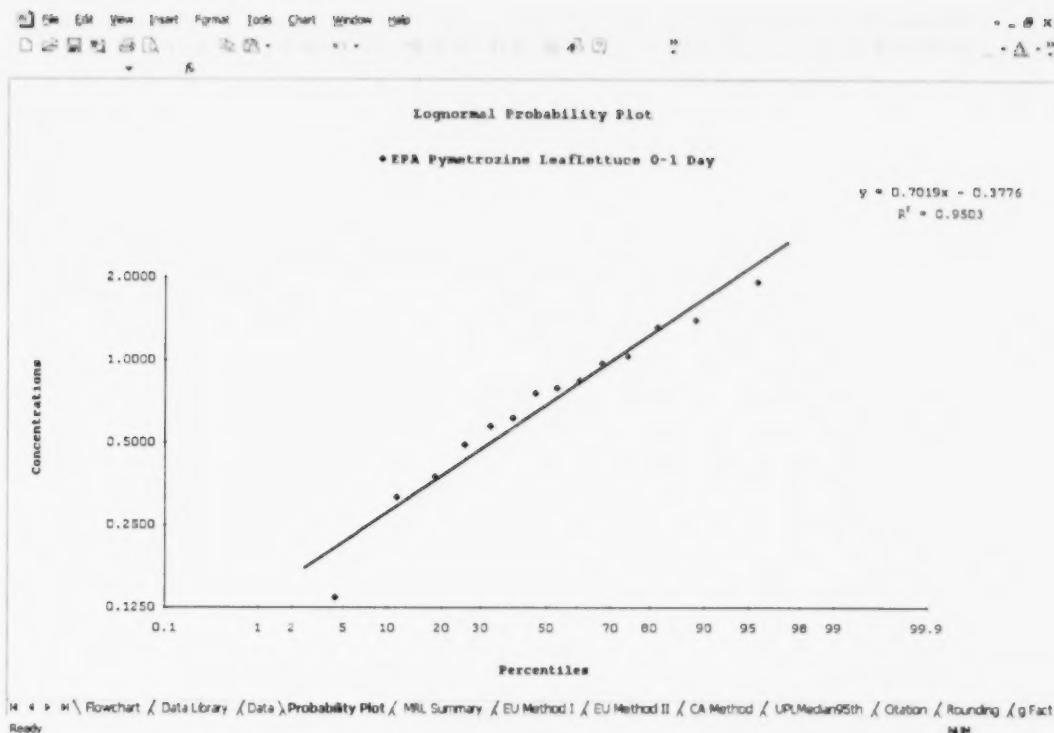
A normal probability plot is a plot of the ordered values of a data set versus their expected normal order statistic values. If the data are normally distributed, they will approximate a straight line. Similarly, when the logarithms of the ordered values are plotted against their expected normal order statistics, an approximate straight line indicates that the data are lognormally distributed.

A lognormal probability plot is automatically created in the spreadsheet on the "Probability Plot" worksheet based on the field trial data entered or copied into the "Data" worksheet. The logarithms of the residue values are plotted on the vertical axis, but units are that of the original untransformed data (e.g., ppm); thus, the vertical axis has a logarithmic scale. Additionally, the expected normal order statistics of the log transformed residue values are plotted on the horizontal axis. However, the horizontal axis is labeled with the more informative percentiles corresponding to the normal order statistics⁹.

The probability plot allows the analyst to visually assess the assumption of lognormality by judging how well the (log-transformed) residue values approximate a straight line. The probability plot also allows the user to compare the actual value of a residue to its expected value based on the assumption of lognormality. The y-values of the regression line represent the expected values of the residues for the percentiles on x-axis. Thus, if the actual residue value is above (or below) the regression line, then it is higher (or lower) than its expected value. For example in the plot below, the highest residue value (1.94 ppm) represents approximately the 95th percentile and is slightly lower than its expected value (2.28 ppm). However, the lowest residue value (0.14 ppm) represents approximately the 5th percentile and is quite a bit lower than its expected value (0.21 ppm). Overall the data set looks reasonably lognormal.

⁸ Although this guidance document does not provide instructions for obtaining MLE-based estimates, the workgroup will eventually make an MLE spreadsheet available and provide detailed instruction for its use.

⁹ The normal order statistics -2.33, -1.645, 0, 1.645, and 2.33 correspond to the 1st, 5th, 50th, 95th, and 99th percentiles, respectively.

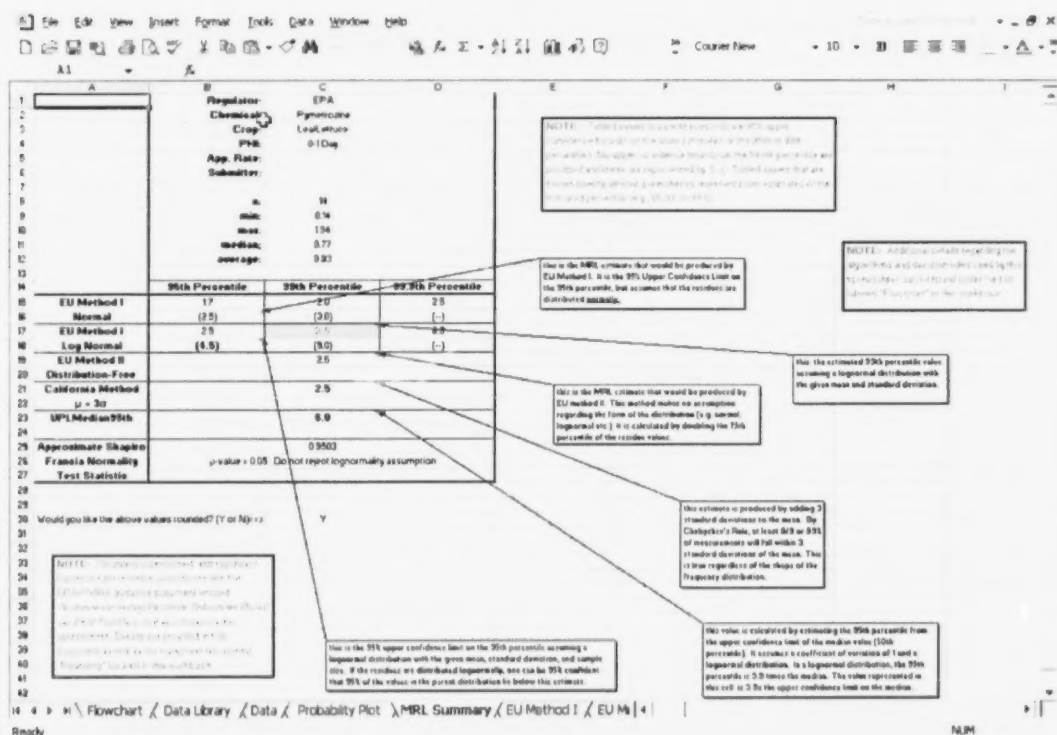


Although the visual inspection of the lognormal probability plot is a very important component of assessing the lognormality assumption, the workgroup also felt it was important to include a formal test statistic for assessing lognormality. The Shapiro-Wilk and Shapiro-Francia are two test statistics used to assess normality. By using log-transformed data, the two test statistics can be used to assess lognormality. The complex calculations involved in the computation of these test statistics would be difficult to implement in a spreadsheet. Therefore, the workgroup opted to use the much more easily calculated approximation to these test statistics based on the coefficient of determination (R^2) of the linear regression line from the probability plot.

The normality test statistic based on the coefficient of determination is calculated on the "MRL Summary" worksheet and identified as the "Approximate Shapiro-Francia Normality Test." Below the test statistic is the conclusion as to whether or not to reject the assumption of lognormality of the residue data (i.e., normality of the log-transformed residue data) based on a 5% significance level. The critical values for the test statistic are on the "R Critical Values" worksheet and were obtained from a National Institute of Standards and Technology website (www.itl.nist.gov/div898/handbook/eda/section3/eda3676.htm).

F. Selecting the Appropriate Tolerance Value

This section explains the logic employed by the spreadsheet for selecting the appropriate tolerance value. For more detailed information regarding the statistical methods and the decision algorithm utilized in the spreadsheet, the user should read the “Statistical Basis” and “Flowchart/Decision Algorithm” sections. However, Excel® comments have been included on the “MRL Summary” worksheet to provide the user with short descriptions of the various tolerance values being calculated. To access these comments, the user must hold the cursor over the cells with a red triangle in the upper right hand corner. Also, notes are included on the “MRL Summary” page to provide additional detail about the summary page and the tolerance-setting methodology. A screenshot with the notes and all the comments displayed is provided below.



The “MRL Summary” worksheet contains the results of various calculations performed automatically by the tolerance spreadsheet. The tolerance value suggested by the spreadsheet is shaded gray and coloured red; the other potentially useful methods are in **bold**. For an “ideal data set” where the lognormality assumption is determined to be reasonable and there are at least 15 samples, the minimum of either the 95% upper confidence limit (UCL) of the 95th percentile (cell B18) or the point estimate of the 99th percentile (cell C17) is selected. If there are fewer than 15 samples for the data set

but the assumption of lognormality is determined to be reasonable, then the minimum of the 95% UCL of the 95th percentile (cell B18), the point estimate of the 99th percentile (cell C17), or the upper bound estimate of the 95th percentile based on median (cell C23) is selected. If the assumption of lognormality is determined to be unreasonable, then the distribution-free method that represents an upper bound on the 89th percentile (cell C21) is selected.

The tolerance calculation selected by the spreadsheet is based on the result of the approximate Shapiro-Francia test statistic. **Therefore, it is important for users to decide if the result of the approximate Shapiro-Francia test agrees with their visual examination of the probability plot.** The Shapiro-Wilk, Shapiro-Francia, and any of their approximations allow further departures from normality for smaller sample sizes than for larger sample sizes. If the approximate Shapiro-Francia statistic suggests that lognormality is a reasonable assumption, but the user disagrees, then the distribution free method (cell C21) should be selected. If the approximate Shapiro-Francia statistic concludes that lognormality is not reasonable, but the user disagrees, then for small data set (i.e., fewer than 15 samples) the minimum of the 95% UCL of the 95th percentile (cell B18), point estimate of the 99th percentile (cell C17), and the upper bound estimate of the 95th percentile based on median (cell C23) should be selected; otherwise the minimum of the 95% UCL of the 95th percentile (cell B18) and point estimate of the 99th percentile (cell C17) should be selected.

IV. Establish Tolerance/MRL

In some cases, it may be necessary to adjust for storage stability loss or analytical recovery rates. However, the workgroup strongly recommends that either one or the other be adjusted for a given data set, but not both. The workgroup also recommends that these types of adjustments be made to the tolerance values calculated by the spreadsheet and not the individual residue values previous to the calculations.

Whether or not it is appropriate to adjust for storage stability loss should be considered on a case-by-case basis. However, the workgroup agrees that field trial data with more than 30% loss should be considered cautiously. If adjusting for storage loss is deemed appropriate, then the tolerance value calculated by the spreadsheet should be divided by one minus the percent loss (expressed in decimal form). For example, if the spreadsheet calculated a tolerance value of 15 ppm and 25% of the analytical sample is lost in storage, the proposed tolerance should be $15 \div (1 - 0.25) = 20$ ppm.

Workgroup members agree that analytical recovery rates between 70% and 120% are considered acceptable and do not recommend adjusting residue values for recovery as laboratories responsible for enforcement will probably have similar recovery rates. However, as with storage stability loss, the workgroup recommends that the decision to adjust for recovery rates be made on a case-by-case basis, but cautions against using field trial data with recovery rates outside of the 70% to 120% range.

Outside of NAFTA, residue classes are frequently used to round up calculated tolerance values. These residue classes can result in final tolerance values that are significantly higher than the calculated values. On the other hand, prescribing a standard decimal place (e.g., tenths, hundredths) or a set number of significant figures to which to round could imply a false degree of precision and would potentially result in a proliferation of tolerance levels. In order to reach a balance between these approaches, the workgroup developed a procedure that specifies the number of significant figures to be used and the nearest unit to which to round based on the magnitudes of the calculated tolerance values. The procedure recommended by the workgroup for rounding up the tolerance values calculated by the tolerance spreadsheet is detailed in Table 1. The rounding procedure was formulated under the assumption that residue values are expressed in parts per million (ppm). Therefore, if the tolerance value is less than 0.01 or more than 1000, then the residue values should be converted to parts per billion (ppb) or parts per thousand, respectively. Once converted to the appropriate unit, the same rounding procedure should be applied. A "yes/no" toggle is provided in the spreadsheet, which allows the user to view the unrounded tolerance values (displayed with two decimal places) or the tolerance values that have been rounded up according to the procedure recommended by the workgroup.

Table 1 Rounding and Significant Figure Conventions for Establishing Tolerances/MRL

Calculated Tolerance or MRL Value	Round Up to the Next Multiple of¹⁰	Number of Significant Figures
0.01–0.10	0.01	1
0.11–0.50	0.05	2
0.51–2.00	0.1	2
2.01–5.00	0.5	2
5.01–20.00	1	2
20.01–100.00	5	2
100.00–1000.00	10	2

¹⁰ If the calculated value falls exactly on a right-hand-side interval value (e.g., 0.05, 2.0, or 5.0), then it should not be rounded up.

List of Abbreviations

ca.	circa
cGAP	critical good agricultural practices
DPR	California Department of Pesticide Regulation
EC	European Commission
EU	European Union
EPA	United States Environmental Protection Agency
LOD	limit of detection
LOQ	limit of quantitation
MLE	maximum likelihood estimation
MRL	maximum residue limit
NAFTA	North American Free Trade Agreement
ND	non-detect
NQ	non-quantifiable
PHI	pre-harvest interval
PMRA	Pest Management Regulatory Agency
R ²	coefficient of determination
SOP	Standard Operating Procedure
UCL	upper confidence limit

Appendix I Sample Calculation

A. Inspect and Adjust Data

The field trial data for pymetrozine on leaf lettuce include data for which the application rates were similar (i.e., within $\pm 25\%$ of label maximum). Although not all of the PHIs are within $\pm 25\%$ of the label minimum, zero- and one-day PHIs were considered similar enough to combine. It is also noted that none of the residue values were below the LOD.

B. Enter the Data into Spreadsheet

The data set, including all identifying information, and residue values are entered into the "Data Library" worksheet.

	FD	FE	FF	FG	FH	FI	FJ	FK	FL
1	EPA	EPA	EPA	EPA	EPA	EPA	EPA	EPA	EPA
2	Pymetrozine	Pymetrozine	Pymetrozine	Pymetrozine	Pymetrozine	Pymetrozine	Pymetrozine	Pymetrozine	Pymetrozine
3	LeafLettuce	LeafLettuce	LeafLettuce	LeafLettuce	LeafLettuce	LeafLettuce	NonBellPeppers	NonBellPeppers	NonBellPeppers
4	0-1 Day	0 Days	5 Days	7 Days	7 Days	9 Days	0-1 Day	0-1 Day	3 Days
5									
6									
7	Residues	Residues	Residues	Residues	Residues	Residues	Residues	Residues	Residues
8		0.416	0.136	0.021	0.059	0.059	0.036	0.120	0.120
9		0.574	0.195	0.127	0.040	0.040	0.037		0.008
10		0.638			0.232	0.232		0.021	0.021
11		0.316			0.036	0.036		0.130	0.130
12		1.314				0.011			0.012
13		0.970			0.047	0.047		0.024	0.024
14		0.789			0.168	0.168		0.020	0.020
15		0.787			0.102	0.102		0.024	0.024
16		1.400			0.387	0.387			
17		0.480			0.054	0.054			
18		1.938				0.016			
19		1.036			0.062	0.062			
20		0.136							
21		0.374							
22									
23									
24									
25									
26									
27									
28									
29									
30									
31									
32									

The entire data set is copied from the "Data Library" worksheet to the "Data" worksheet.

EPA									
1	Regulator:	EPA							
2	Chemical:	Pymetrozine							
3	Crop:	LeafLettuce							
4	PHI:	0-1 Day							
5	App. Rate:								
6	Submitter:								
7		Residues	LW(Residues)	Z-scores					
8		0.616	-0.48	-0.38					
9		0.574	-0.56	-0.66					
10		0.838	-0.18	0.38					
11		0.316	-1.15	-1.55					
12		1.314	0.27	1.00					
13		0.977	-0.02	0.66					
14		0.789	-0.24	0.12					
15		0.757	-0.28	-0.12					
16		1.403	0.34	1.55					
17		0.492	-0.71	-1.00					
18		1.938							
19		1.036							
20		0.136							
21		0.374							
22									
23									
24									
25									
26									
27									
28									
29									
30									
31									
32									

Sum=11.56

The new data set has more residue values than the previous data set, so the last cells in columns C and D are copied down to the last value in the data set.

File Edit View Insert Format Tools Data Window Help

Cursor Name 10

C17 LN(B17)

Regulator:	EPA
Chemical:	Pymetrozine
Crop:	LeafLettuce
PHI:	0-1 Day
App. Rate:	
Submitter:	

Residue	LN(Residue)	Z-scores
0.616	-0.48	-0.27
0.574	-0.56	-0.45
0.838	-0.18	0.27
0.316	-1.15	-1.21
1.314	0.27	0.90
0.977	-0.02	0.45
0.789	-0.24	0.09
0.757	-0.28	-0.09
1.403	0.34	1.21
0.492	-0.71	-0.66
1.938	0.66	1.71
1.036	0.04	0.66
0.136	-2.00	-1.71
0.374	-0.98	-0.90

Ready

Sum=3.89

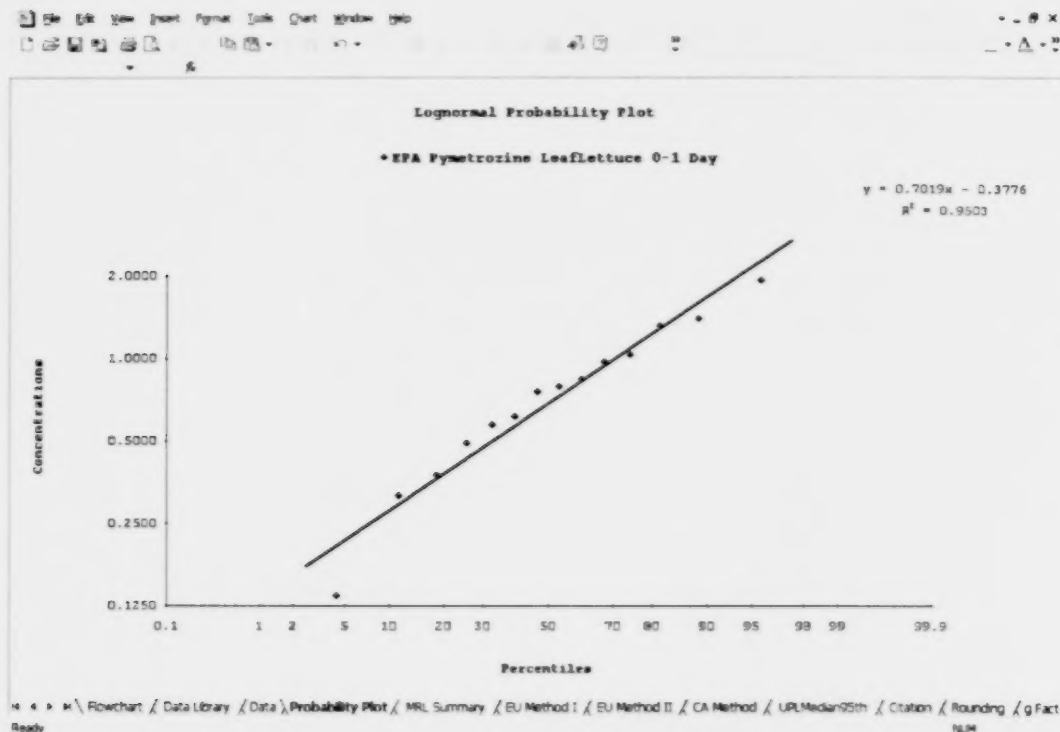
14.31

C. Residue Values Below the LOD and/or LOQ

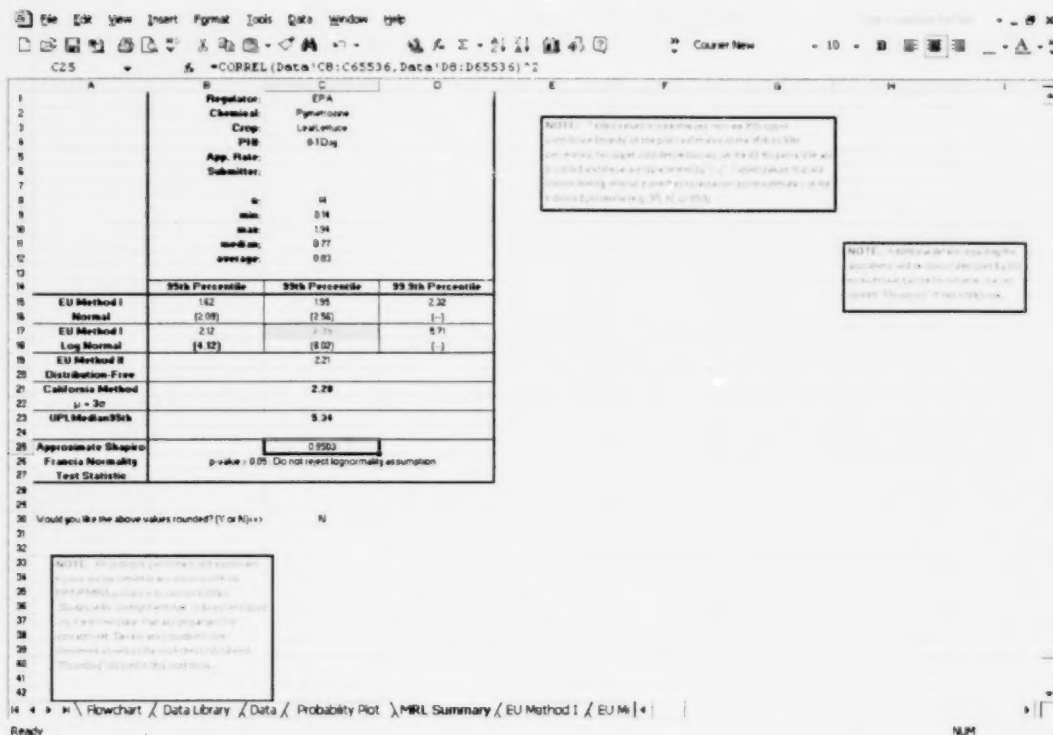
This data set has no censored values, so MLE estimates need not be considered for estimating the mean and standard deviation of the data set.

D. Assess Lognormality Assumption

The probability plot suggests that the lognormal assumption for the data set is reasonable. From the probability plot, we see that the estimated percentiles correspond quite well to the actual values (resulting in an approximate straight line) and that the highest field trial value represents the 95th or 96th percentile.



Additionally, the qualitative assessment of lognormality based on the probability plot is verified by the approximate Shapiro-Francia test statistic (from the "MRL Summary" worksheet), the conclusion of which is "Do not reject lognormality assumption."



E. Sample Size Consideration

As the data set consists of 14 values, the tolerance value calculated by the UPLMedian95th method (in cell C23) must be considered in the next step when selecting the appropriate tolerance value.

F. Selecting the Appropriate Tolerance Value

The data set contains no residue values that were below the LOD (or LOQ), so MLE techniques are not necessary to estimate the mean and standard deviation. The probability plot and approximate Shapiro-Francia test statistic both indicate the data set is approximately lognormal, so there is no need to consider a distribution-free method. However, as there are fewer than 15 data points, an alternative tolerance calculation (i.e., UPLMedian95th) based on the median residue must be considered. The 95/99 rule, which consists of selecting the minimum of either the 95% upper confidence limit on the 95th percentile (cell B18) or the point estimate of the 99th percentile (cell C17), indicates that the (point estimate of the) 99th percentile should be selected. The

UPLMedian95th tolerance value, in this case 5.34, is greater than the tolerance value selected by 95/99 rule, in this case 3.38.

As indicated by the gray shading and red font, the 99th percentile with a value of 3.38 is the appropriate value to use as the tolerance. This value is smaller than the 95% upper confidence limit on the 95th percentile, which has a value of 4.12, and the alternative tolerance value calculated by the UPLMedian95th method, which has a value of 5.34.

G. Establish Tolerance/MRL

Now that the appropriate tolerance value has been selected, the analyst should consider if adjustments for storage stability loss and recovery rates are appropriate. Although these are important steps in tolerance-setting process, they are not done automatically in the spreadsheet. For this example, there is no need to adjust for either storage stability loss or recovery rates.

However, the rounding convention recommended by the workgroup has been automated in the spreadsheet. To obtain the rounded tolerance values "Y" (or "y") is entered into cell C30, which serves as a rounding toggle¹¹. **According to this guidance document, the tolerance for pymetrozine on leaf lettuce should be established at 3.5 ppm.**

¹¹ If values other than "Y", "y", "N", or "n" are entered into cell C30, the user will get an error message and the tolerance values will remain unrounded by default.

File Edit View Insert Format Tools Data Window Help

C:\30 - F Y

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1		Regulator:	CPA						
2		Chemical:	Pyriminone						
3		Crop:	Leafhopper						
4		PRR:	01 Day						
5		App. Rate:							
6		Submitter:							
7									
8		or	H						
9		min:	0.94						
10		max:	1.94						
11		median:	0.77						
12		average:	0.93						
13									
14									
15		EU Method I	17	20	25				
16		Normal	(2.5)	(3.0)	(-)				
17		EU Method I	25	2.5	6.0				
18		Log Normal	(4.5)	(6.0)	(-)				
19		EU Method II		25					
20		Distribution-Free							
21		California Method		2.5					
22		$\mu = 30$							
23		USL Median 95th		6.0					
24									
25		Approximate Shapiro		0.9902					
26		Francis Normality		p-value = 0.05. Do not need lognormality assumption					
27		Test Statistic							
28									
29									
30		Would you like the above values rounded? (Y or N):		Y					
31									
32									
33									
34									
35									
36									
37									
38									
39									
40									
41									
42									

Rowchart / Data Library / Data / Probability Plot / MRL Summary / EU Method I / EU Me

Ready



Projet de directive

PRO2005-04

Orientations concernant l'établissement de limites maximales de résidus de pesticides (LMR) à la lumière de données d'essais sur le terrain

Le présent document de consultation fournit des orientations sur l'établissement de limites maximales de résidus (LMR) de pesticides dans les produits végétaux à la lumière de données sur les résidus découlant d'essais sur le terrain. Aux États-Unis, les LMR sont appelées « tolérances ». Ces directives sont le fruit des efforts du Groupe de travail de l'ALENA sur l'harmonisation des LMR, qui a pour mandat de formuler une méthodologie d'établissement de LMR appuyée par des données scientifiques et fondée sur une approche statistique. Un des objectifs de l'harmonisation du processus d'établissement de LMR est de réduire les obstacles au commerce. Toutefois, cette harmonisation repose sur l'hypothèse selon laquelle les différents organismes de réglementation chargés d'établir ces LMR disposent des mêmes ensembles de données pour le faire. Ainsi, l'harmonisation devrait promouvoir l'échange de données d'essais sur le terrain par ces organismes.

La première section du document décrit le contexte dans lequel le groupe de travail a été créé et présente les bases statistiques sur lesquelles repose la méthodologie proposée par le groupe de travail. La deuxième section présente une description de l'algorithme de décision à utiliser pour l'établissement de LMR appropriées fondé sur une approche statistique. La troisième section présente des procédures normales d'exploitation (PNE) d'un tableur Excel® qui intègre les calculs statistiques et l'algorithme de décision. Le tableur est disponible au www.pmra-arla.gc.ca/english/pdf/mrl/method_calc.xls. La quatrième section porte sur des sujets complémentaires, dont l'arrondissement. Une annexe est également fournie à titre d'exemple de calcul d'une LMR à l'aide du tableur.

Veuillez faire parvenir vos commentaires à la section des publications, à l'adresse suivante, dans les 45 jours suivant la diffusion de ce document.

(also available in English)

Le 28 septembre 2005

Ce document est publié par la Division des nouvelles stratégies et des affaires réglementaires, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6605C
2720, promenade Riverside
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.pmra-arla.gc.ca
Service de renseignements :
1 800 267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798

ISBN : 0-662-70276-X (0-662-70277-8)

Numéro de catalogue : H113-8/2005-4F (H113-8/2005-4F-PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2005

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, enregistrement sur support magnétique, reproduction électronique, mécanique, ou par photocopie, ou autre, ou de l'emmagasiner dans un système de recouvrement, sans l'autorisation écrite préalable du Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

**Document d'orientation de l'ALENA pour effectuer les
études de la dissipation en milieu terrestre au champ**

**United States Environmental Protection Agency
Office of Pesticide Programs**

et

**Santé Canada
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire**

Résumé

Le présent document fournit des orientations sur l'établissement de limites maximales de résidus (LMR)¹ de pesticides dans les produits végétaux à la lumière de données sur les résidus découlant d'essais sur le terrain. Ces directives sont le fruit des efforts du Groupe de travail de l'ALENA sur l'harmonisation des LMR, qui a pour mandat de formuler une méthodologie d'établissement de LMR appuyée par des données scientifiques et fondée sur une approche statistique. Un des objectifs de l'harmonisation du processus d'établissement de LMR est de réduire les obstacles au commerce. Toutefois, cette harmonisation repose sur l'hypothèse selon laquelle les différents organismes de réglementation chargés d'établir ces LMR disposent des mêmes ensembles de données pour le faire. Ainsi, l'harmonisation devrait promouvoir l'échange de données d'essais sur le terrain par ces organismes. La première section du présent document décrit le contexte dans lequel le groupe de travail a été créé et présente les bases statistiques sur lesquelles repose la méthodologie proposée par le groupe de travail. La deuxième section présente une description de l'algorithme de décision à utiliser pour l'établissement de LMR appropriées fondé sur une approche statistique. La troisième section présente des procédures normales d'exploitation (PNE) d'un tableur Excel[®] qui intègre les calculs statistiques et l'algorithme de décision. La quatrième section porte sur des sujets complémentaires, dont l'arrondissement. Une annexe est également fournie à titre d'exemple de calcul d'une LMR à l'aide du tableur.

¹ Aux États-Unis, les LMR sont appelées « tolérances ».

Table des matières

I.	Introduction et contexte	i
A.	Motif de l'harmonisation	1
B.	Fondements statistiques	2
II.	Organigramme/algorithme de décision	5
III.	Utilisation du tableur de calcul de LMR	9
A.	Vérification et ajustement des données	9
B.	Saisie des données dans le tableur	9
C.	Teneurs en résidus inférieures à la LD et/ou la LQ	17
D.	Évaluation de l'hypothèse de lognormalité	18
E.	Considération de la taille de l'échantillon	21
F.	Choix de la bonne LMR	21
IV.	Établissement des LMR	23
	Liste des abréviations	25
Annexe I	Exemple de calcul	27
A.	Vérification et ajustement des données	27
B.	Saisie des données dans le tableur	27
C.	Teneurs en résidus inférieures à la LD et/ou à la LQ	29
D.	Évaluation de l'hypothèse de lognormalité	30
E.	Considération de la taille de l'échantillon	31
F.	Choix de la bonne LMR	31
G.	Établissement des LMR	33

I. Introduction et contexte

A. Motif de l'harmonisation

Le présent document fournit des directives et procédures normales d'exploitation (PNE) pour l'établissement de LMR fondé sur des données d'essais sur le terrain. Ces directives et PNE sont le fruit des efforts du Groupe de travail de l'ALENA sur l'harmonisation des LMR, dont le mandat est de formuler une méthodologie fondée sur des données scientifiques et une approche statistique de détermination des LMR, les limites maximales acceptables de résidus de pesticides dans les cultures vivrières ou fourragères. Le but ultime du projet d'harmonisation des LMR était de proposer une méthodologie normalisée que pourraient utiliser les États-Unis et le Canada dans le cadre de leur programme d'examen conjoint afin de faire en sorte que les mêmes ensembles de données ou des ensembles similaires se traduisent par les mêmes recommandations concernant les LMR. Cette harmonisation devrait permettre une réduction considérable des obstacles au commerce et promouvoir l'échange de données d'essais sur le terrain par les différents organismes de réglementation gouvernementaux concernés. Bien que ce groupe de travail soit officiellement considéré comme ayant été établi dans le cadre d'un projet de l'ALENA, des observateurs de l'Union européenne (UE), de la Commission européenne (CE) et du California Department of Pesticide Regulation (DPR) ont également participé de façon constructive aux réunions et discussions. Le groupe de travail reconnaît que toute procédure proposée tiendra lieu d'orientation pour l'établissement de LMR, et non de règle incontournable.

La méthode actuelle d'établissement de LMR est fondée sur la détermination de la teneur en résidus la plus élevée d'un ensemble de données d'essais sur le terrain, valeur qui est ensuite « arrondie ». Il n'existe guère d'orientation sur l'écart acceptable entre la LMR et la teneur la plus élevée observée dans le cadre d'essais sur le terrain. Différents examinateurs et différents organismes ou gouvernements peuvent avoir des opinions divergentes concernant les LMR. Toutefois, on s'entend généralement sur le fait que l'établissement de LMR devrait reposer sur la quête d'un équilibre entre la probabilité d'une saisie non justifiée d'une récolte traitée de façon légale et celle de l'incapacité de déceler avec un degré de certitude raisonnable l'utilisation illégale de pesticides. C'est pourquoi le groupe de travail a très tôt convenu que toute méthodologie proposée doit reconnaître cette quête d'équilibre implicite à l'établissement de LMR. Un équilibre doit être trouvé entre l'établissement de LMR suffisamment élevées pour éviter la saisie de récoltes traitées de façon légale, mais suffisamment faibles pour permettre la détection de résidus découlant d'une utilisation illégale. De plus, le groupe de travail sur l'harmonisation a décidé que toute méthodologie doit être d'usage raisonnablement simple pour des non-statisticiens (c.-à.-d. ne nécessitant qu'une calculatrice ou un tableur), être acceptée par une portion raisonnablement importante des utilisateurs éventuels et, dans la mesure du possible, reposer sur des principes et des méthodes statistiques reconnus.

B. Fondements statistiques

Les méthodes actuelles d'établissement de LMR (par « arrondissement ») peuvent se traduire par des valeurs proposées très différentes selon la taille de l'échantillon et le jugement et les partis pris des examinateurs ou des organismes de réglementation concernés. La méthodologie employée actuellement ne repose pas sur des bases statistiques solides et ses résultats dépendent trop du nombre d'essais sur le terrain pris en compte. Plus précisément, la valeur maximale peut varier énormément d'un ensemble de données à un autre et devrait augmenter proportionnellement à la taille de l'échantillon. Il s'ensuit que des teneurs en résidus découlant de la même distribution d'origine (c.-à-d. mêmes forme, moyenne et écart-type) peuvent se traduire par des LMR très différentes en termes de magnitude et de centile nominal prévu, selon le nombre d'essais sur le terrain considéré; plus le nombre d'essais/d'échantillons est faible, plus la LMR et le centile nominal auquel cette dernière est établie seront faibles².

Il n'existe *a priori* aucune raison intrinsèquement valable justifiant l'établissement d'une LMR pour un produit caractérisé par un nombre généralement moindre d'essais sur le terrain (p. ex. les cultures sur surfaces réduites) à un centile nominal moindre que celui auquel est établie la LMR pour un produit caractérisé par un plus grand nombre requis d'essais sur le terrain (c.-à-d. les cultures dominantes). Idéalement, pour être plus facilement justifiable sur le plan statistique, la LMR devrait toujours être établie au même centile nominal de la distribution prévue de la population, peu importe le nombre d'essais sur le terrain. Cette méthode reposant sur le centile se traduirait par une réduction significative de l'influence du nombre d'échantillons sur les LMR, qui montreraient une variation beaucoup moindre d'un échantillon à l'autre comparativement aux estimations reposant sur la valeur observée la plus élevée (c.-à-d. la méthode actuelle d'établissement de LMR).

Toute procédure de détermination des LMR devrait tenir compte du nombre d'essais sur le terrain présentés afin de faire en sorte, avec suffisamment de certitude, que l'application de façon légale d'un pesticide donné ne se traduira pas par des teneurs en résidus qui excèdent la LMR. Plus le nombre d'essais sur le terrain est grand, plus la probabilité est élevée qu'une valeur de centile nominal donnée englobe adéquatement les applications légales de pesticides. Ainsi, les LMR devraient être établies, en partie du moins, en fonction de la limite de confiance supérieure (LCS) d'un centile nominal. Cette façon de faire tient compte explicitement d'un aspect de la quête d'équilibre qui constitue une partie intrinsèque de l'établissement de la LMR, à savoir qu'elle permet de faire en sorte que la LMR est établie à une valeur suffisamment élevée pour exclure toute possibilité raisonnable que des résidus de pesticides appliqués de façon légale excèdent la valeur établie. Par exemple, si une LMR est établie à 95 % de la LCS du 95^e centile, le

² Pour vérifier cette conclusion, le groupe de travail a comparé des échantillons aléatoires de différentes tailles tirés de la même distribution lognormale (c.-à-d. une distribution lognormale caractérisée par la même moyenne et le même écart-type). Le groupe a observé que, en général, la valeur maximum augmente de concert avec la taille de l'échantillon.

degré de confiance est de 95 % en ce qui concerne la possibilité que la LMR établie excède au moins 95 % des teneurs en résidus d'un pesticide appliqué au taux d'application maximum sur une culture récoltée après le délai d'attente avant récolte (DAAR) minimum indiqué dans le mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Il existe toutefois un revers à cette médaille de la quête d'équilibre. Il s'agit en effet de ne pas établir des LMR si élevées que la probabilité de détecter une utilisation inadéquate devient très faible. Pour atteindre un tel équilibre, il faut éviter de fixer la LMR à un niveau qui excède de beaucoup un centile nominal (supérieur) donné de la distribution, et ce, peu importe la LCS du centile inférieur. Par exemple, il pourrait être souhaitable d'éviter de fixer une LMR à des valeurs supérieures au 99^e centile prévu d'une distribution de valeurs de résidus. Les deux pendants de cette quête d'équilibre peuvent être combinés pour permettre l'établissement de « critères doubles » qui, combinés, satisfont à la nécessité de ne pas établir des LMR si faibles que des pratiques légales se traduiront par des teneurs en résidus illégales (supérieures à la LMR), ni si élevées que l'utilisation illégale de pesticides ne serait que rarement détectée. Cela ne peut se faire que par l'élaboration d'une ligne directrice à l'effet que les LMR doivent être établies au minimum à 95 % de la LCS du 95^e ou du 99^e centile.

Il s'agit en fait du principal fondement de la méthodologie proposée par le groupe de travail, qu'on a surnommé la « règle du 95/99 », selon laquelle il faut établir la LMR à la plus faible des deux valeurs correspondant soit à 95 % de la LCS du 95^e centile soit à l'estimation ponctuelle du 99^e centile fondée sur l'hypothèse que les teneurs en résidus découlant d'essais sur le terrain présentent une distribution lognormale. D'autres méthodes de calcul de LMR ont été examinées comme supplément à la règle du 95/99 dans les cas où certaines circonstances (p. ex., distribution non lognormale, échantillon de petite taille, grand nombre de teneurs en résidus inférieures à la limite de détection [LD]) font en sorte que les hypothèses sous-jacentes ne sont pas respectées ou que les LMR sont trop élevées pour être applicables dans la pratique. Étant donné que la méthodologie sera ou pourrait être acceptée par l'UE, le Codex ou des organismes de réglementation de pays n'ayant pas ratifié l'ALENA, le groupe de travail a tenu compte des méthodes actuelles utilisées par ces organismes.

Une des méthodes examinées par le groupe de travail est celle utilisée de façon non officielle par le California DPR, surnommée la « méthode californienne ». Cette méthode consiste à ajouter trois écarts-types arithmétiques à la moyenne arithmétique des teneurs en résidus découlant des essais sur le terrain. Pour une distribution normale, la moyenne plus trois écarts-types représentent l'estimation ponctuelle du 99^e centile. Bien que les membres du groupe de travail du DPR ne croyaient pas que les teneurs en résidus présentent une distribution normale, ils ont observé de façon empirique que cette méthode produit des estimations raisonnables et ont donc jugé qu'elle fournissait une estimation valide d'un centile supérieur. En effet, si la méthode californienne est interprétée en fonction de l'inégalité de Tchebychev, qui stipule que *pour toute distribution, au moins* $(1 - 1/k^2) \%$ *de cette distribution se situe à moins de k écarts-types de la moyenne*, alors la moyenne plus trois écarts-types représentent au moins le 89^e centile.

Comme il en a déjà été fait mention, les calculs associés à la règle du 95/99 reposent sur l'hypothèse que les teneurs en résidus découlant des essais sur le terrain présentent une distribution lognormale. Puisque cela n'est pas nécessairement le cas pour tous les ensembles de données, le groupe de travail a tenté de formuler une solution de rechange indépendante du type de distribution (ou sans égard à la distribution) pour le calcul de la LMR fondé sur un centile supérieur. La méthode californienne combinée à l'interprétation de Tchebychev semble constituer une solution de rechange raisonnable à la règle du 95/99 pour les ensembles de données pour lesquelles l'hypothèse de lognormalité pourrait ne pas être fondée. En raison du caractère général de l'inégalité de Tchebychev, la méthode californienne pourrait ne pas produire une valeur aussi élevée du centile supérieur que celle découlant de la règle du 95/99. Toutefois, pour fournir une limite supérieure sur le 95^e centile, l'inégalité de Tchebychev nécessite l'addition de 4,5 écarts-types à la moyenne plutôt que 3. Le groupe de travail s'est entendu sur le fait que cet élargissement de la définition du centile supérieur constituait un compromis raisonnable étant donné l'application plus générale (c.-à-d. par rapport à n'importe quelle distribution) de l'inégalité.

Le groupe de travail estime que, en plus de tenir compte des ensembles de données non lognormaux, la méthodologie doit pouvoir s'appliquer à de petits ensembles de données (c.-à-d. moins de 15 échantillons environ), pour lesquelles la moyenne et l'écart-type de la population obtenus peuvent ne pas être très exacts. Afin de réduire de deux (moyenne et écart-type) à un le nombre de paramètres à estimer pour la distribution lognormale, une autre hypothèse concernant une relation entre la moyenne et l'écart-type est formulée relativement à ces petits ensembles de données. Plus précisément, cette hypothèse veut que l'écart-type soit égal à la moyenne (c.-à-d. le coefficient de variation [c.v.] est égal à 1). D'un point de vue empirique, un c.v. égal à 1 ne semble pas constituer une hypothèse déraisonnable pour des données sur des teneurs en résidus provenant d'essais sur le terrain. Étant donné les hypothèses de lognormalité de la population et d'un coefficient de variation égal à 1, le calcul du 95^e centile consiste à multiplier la médiane (c.-à-d. le 50^e centile) par 3,9. Pour s'assurer que la LMR ainsi déterminée est suffisamment grande pour que les teneurs en résidus de cultures traitées de façon légale ne l'excèdent pas, la limite de prédiction supérieure (LPS) de 95 % sur la médiane est calculée puis multipliée par 3,9. Cette méthode de calcul est surnommée la « méthode de la LPS de 95 % sur la médiane ». Pour des échantillons de petite taille, elle peut servir de solution de rechange à la règle du 95/99 si l'écart-type estimé est jugé trop élevé par rapport à la valeur exacte.

L'UE est un des rares organismes de réglementation à avoir élaboré des méthodes statistiques pour l'établissement de LMR. Une des méthodes formulées par l'UE (la « méthode I de l'UE ») est conceptuellement équivalente à la première partie de la règle du 95/99 (c.-à-d. qu'il s'agit de calculer la LCS de 95 % sur le 95^e centile). Toutefois, cette méthode de l'UE repose sur l'hypothèse voulant que les teneurs en résidus découlant des essais sur le terrain présentent une distribution *normale*, et non lognormale. Les membres du groupe de travail se sont entendus sur le fait que l'hypothèse par défaut de lognormalité est plus appropriée que celle de la normalité de la distribution pour les teneurs en résidus découlant d'essais sur le terrain. La forme présumée de la distribution

des données est importante puisque le calcul de la LCS de 95 % sur le 95^e centile produira systématiquement un résultat **plus grand** s'il est présumé que les teneurs en résidus présentent une distribution lognormale plutôt qu'une distribution normale. De plus, l'UE utilise également le test Q de Dixon pour déterminer si les teneurs en résidus élevées sont des observations aberrantes ou non. À l'instar de la méthode I de l'UE, le test Q de Dixon repose sur l'hypothèse de la normalité de la distribution. Par conséquent, les teneurs en résidus qui définissent une distribution lognormale (c.-à-d. une distribution asymétrique étalée à droite) peuvent être considérées comme étant des « observations aberrantes » par rapport à l'hypothèse d'une distribution normale. Autrement dit, si la distribution des teneurs en résidus est présumée être lognormale (plutôt que normale), un moins grand nombre de valeurs seront considérées comme étant des observations aberrantes.

L'autre méthode qu'utilise l'UE est une estimation « sans égard à la distribution » désignée du nom de « méthode II de l'UE ». Elle consiste à multiplier par deux le 75^e centile des valeurs de teneurs en résidus découlant des essais sur le terrain. La justification de cette méthode est apparemment de nature empirique. Au moment de la mettre en avant, l'UE estimait que le 75^e centile constituait une valeur supérieure de centile raisonnable qui pourrait être estimée de façon fiable pour les petits ensembles de données. La multiplication par deux de la valeur du 75^e centile était vue comme constituant un « facteur de sécurité » qui faisait en sorte que la LMR ne pouvait être dépassée. En général, l'UE calcule les LMR à l'aide des méthodes I et II et retient la plus petite des deux valeurs ainsi obtenues.

Les méthodes susmentionnées (la règle du 95/99, les méthodes I et II de l'UE et la méthode californienne) n'englobent pas toutes les méthodes prises en compte, mais représentent néanmoins les principales méthodes sur lesquelles le groupe de travail s'est penché. La section suivante du présent document explique l'algorithme de décision élaboré par le groupe de travail, qui tient compte des circonstances dans lesquelles certaines de ces méthodes seraient utilisées.

II. Organigramme/algorithme de décision

L'organigramme de la figure 1 décrit la méthodologie formulée par le Groupe de travail de l'ALENA sur l'harmonisation des LMR pour le calcul fondé sur une approche statistique des LMR de pesticides dans les produits végétaux à la lumière de teneurs en résidus découlant d'essais sur le terrain dans les cas où les bonnes pratiques agricoles critiques³ (BPAC) sont respectées. Au départ, le groupe de travail a mis l'accent sur des méthodes statistiques de calcul de LMR pour des ensembles de données « idéaux ». Le groupe de travail considère qu'un ensemble de données est « idéal » s'il satisfait les critères suivants : 1) la quantité de résidus non détectables est relativement faible, 2) l'ensemble de données présente une distribution approximativement lognormale et 3) la

³ Les conditions selon lesquelles un pesticide est utilisé au taux d'application maximum et la culture est récoltée après le DAAR minimum conformément au mode d'emploi apparaissant sur l'étiquette du produit sont désignées du nom de « bonnes pratiques agricoles critiques ».

taille de l'échantillon est grande. Les trois principaux nœuds de décision de l'organigramme nécessitent l'évaluation préalable de ces trois aspects de l'ensemble de données avant l'établissement d'une LMR. Si un losange indique qu'un ensemble de données ne satisfait pas un ou plusieurs des critères susmentionnés, d'autres procédures ou méthodes statistiques peuvent être utilisées préalablement à l'établissement d'une LMR. L'organigramme mentionne ces procédures et méthodes et les facteurs dont il faut tenir compte s'il s'avère qu'un ensemble de données déroge de façon marquée aux critères d'idéalité.

Dans la première étape de la méthodologie, l'utilisateur doit entrer les données découlant des essais sur le terrain dans le tableur de calcul de LMR. **Étant donné que le tableur est hautement automatisé, il importe que l'utilisateur entre les données dans un format normalisé et suive les procédures exactes de « copier et coller » décrites dans la section intitulée « Utilisation du tableur de calcul de LMR ».**

La deuxième étape consiste en l'examen et la vérification des données découlant d'essais sur le terrain afin de déceler toute question concernant les résidus non détectables ou des DAAR ou des taux d'application non uniformes (consulter la section « Utilisation du tableur de calcul de LMR » du présent document pour de plus amples détails).

Une fois que les données ont été entrées dans le tableur et examinées/vérifiées, la prochaine étape consiste à déterminer quelle méthode sera utilisée pour établir la LMR et si des données additionnelles sont nécessaires. Pour souci de simplicité, la présente description portera d'abord sur les cas où l'ensemble de données est « idéal ». Si aucune question des losanges concernant le non-respect d'un ou de plusieurs des trois critères d'idéalité n'est positive (c.-à-d. le résultat des trois premiers nœuds de décision est « No »), il convient d'utiliser la règle du 95/99 (voir la section intitulée « Fondements statistiques ») pour l'établissement de la LMR. Autrement dit, pour un ensemble de données idéal, la LMR correspondrait à la LCS de 95 % sur le 95^e centile ou à l'estimation ponctuelle du 99^e centile, la plus faible des deux valeurs étant retenue.

Si la réponse à la question du premier losange indique que l'ensemble de données contient de nombreuses valeurs non détectables (c.-à-d. si le résultat du nœud de décision « Flag for ND Issue? » est « Yes »), l'utilisateur devrait songer à employer des techniques d'estimation de vraisemblance maximale (EVM) pour élargir l'ensemble de données. Le groupe de travail suggère que l'ensemble de données utilisé ne devrait pas compter plus de 10 % à 15 % de valeurs non détectables et note que, pour les ensembles de données comportant une proportion inférieure de valeurs non détectables, l'écart entre les LMR calculées à partir de l'ensemble de données original et celles calculées à partir des mêmes ensembles élargis à l'aide de techniques d'EVM est minime. Si de telles techniques sont employées pour élargir l'ensemble de données, il faut utiliser l'ensemble de données élargi ainsi obtenu à tous les autres nœuds de décision.

Si la réponse à la question du deuxième losange indique que l'ensemble de données ne présente pas un caractère lognormal suffisant à la lumière du résultat du test statistique approximatif de Shapiro-Francia (c.-à-d. si le résultat du nœud de décision « Flag for Lognormal Issue? » est « Yes »), l'utilisateur devrait procéder à un examen visuel du graphe de la probabilité de lognormalité afin de déterminer si l'ensemble de données présente un caractère lognormal raisonnable (consulter la section « Utilisation du tableur de calcul de LMR » pour de plus amples détails). Si cette vérification visuelle confirme la conclusion du test statistique approximatif Shapiro-Francia (c.-à-d. si le résultat du nœud de décision « Visually Inspect Probability Plot, OK? » est « No »), il faut alors utiliser la méthode « Mean + 3SD » (moyenne + 3 fois l'écart-type, c.-à-d. la méthode californienne) pour calculer la LMR à partir de l'ensemble de données. La LMR calculée à l'aide de la méthode californienne représente la limite supérieure de l'estimation du 89^e centile pour quelque distribution que ce soit (se reporter à la section intitulée « Fondements statistiques »). Toutefois, si l'utilisateur n'est pas d'accord avec la conclusion découlant du test statistique Shapiro-Francia (c.-à-d. l'utilisateur détermine, sur examen du graphe de probabilité, que l'ensemble de données présente un caractère lognormal raisonnable) ou que cette dernière indique que l'ensemble de données présente un caractère lognormal raisonnable, il devrait passer au dernier nœud de décision.

Si la réponse à la question du troisième losange indique que l'ensemble de données compte trop peu de valeurs (c.-à-d. si le résultat du nœud de décision « Flag for # Points Issue? » est « Yes »), il faut alors utiliser la méthode de la LPS de 95 % sur la médiane. Le groupe de travail recommande que tout ensemble de données constitué de moins de 15 valeurs soit considéré comme étant un petit ensemble de données. La valeur est obtenue en utilisant la méthode de la LPS de 95 % sur la médiane (voir la section « Fondements statistiques »). Cette valeur devrait être comparée à celle calculée à l'aide de la méthode de la règle du 95/99 (ces deux méthodes reposent sur l'hypothèse de la lognormalité de la distribution des teneurs en résidus) et la plus faible de ces deux valeurs devrait être retenue comme valeur de la LMR.

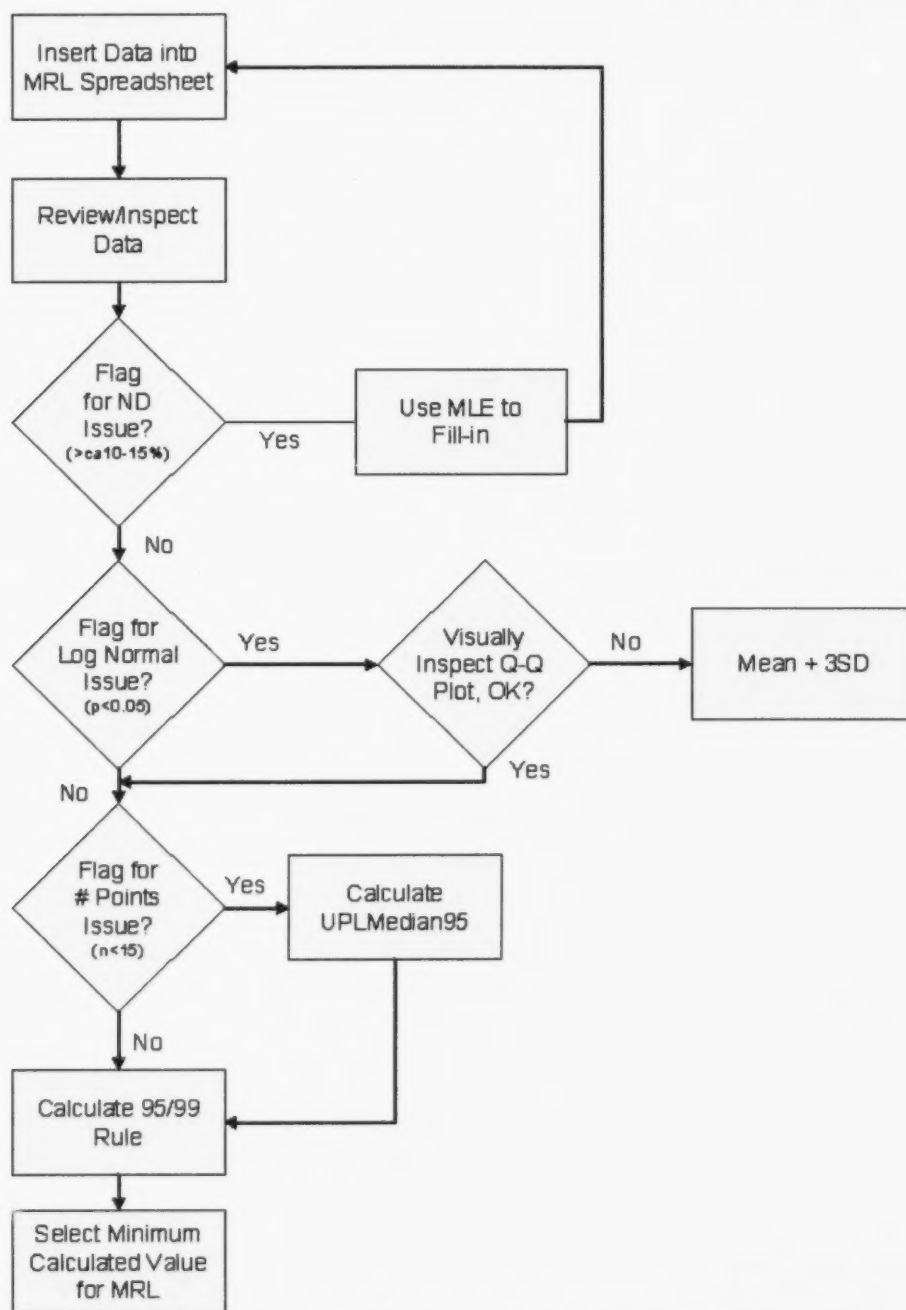


Figure 1 Algorithme du tableau pour l'estimation des LMR de pesticides

III. Utilisation du tableur de calcul de LMR

A. Vérification et ajustement des données

Avant d'entrer un ensemble de données dans le tableur de calcul de LMR, il faut inspecter les données découlant des essais sur le terrain pour déterminer quelles teneurs de résidus devraient y être incluses. Dans certains cas, une étude d'essais sur le terrain comprendra des teneurs recueillies à divers DAAR ou représentant différents taux d'application. En général, toutes les valeurs dans un même ensemble de données devraient être associées à des taux d'application qui se situent à $\pm 25\%$ du taux d'application maximum et à des DAAR qui se situent à $\pm 25\%$ du DAAR minimum inscrits sur l'étiquette. Le groupe de travail recommande fortement l'utilisation exclusive d'ensembles de données dont seul un de ces paramètres (c.-à-d. le taux d'application ou le DAAR) déroge aux BPAC figurant sur l'étiquette⁴. Bien que le groupe de travail favorise une approche au cas par cas pour l'ajustement des valeurs, il recommande fortement de ne pas utiliser des données découlant d'essais sur le terrain associées à un taux d'application ou un DAAR dont la valeur ne se situe pas dans un intervalle de $\pm 25\%$ de la valeur des BPAC.

De plus, dans la mesure du possible, l'analyste devrait noter les teneurs découlant d'essais sur le terrain inférieures à la limite de quantification (LQ) et les teneurs inférieures à la LD⁵. Les teneurs en résidus inférieures à la LQ sont parfois dites non quantifiables (NQ), alors que celles qui sont inférieures à la LD sont parfois dites non détectables (ND). Bien qu'il existe une différence entre les NQ et les ND, ces valeurs sont souvent traitées de façon similaire. À cette étape, l'analyste devrait également décider quelles valeurs imputer aux NQ (ou aux ND). $LQ/\sqrt{2}$ (ou $LD/\sqrt{2}$), $LQ/2$ (ou $LD/2$) et LQ (ou LD) sont des valeurs couramment utilisées. Bien que les valeurs imputées aux NQ (ou aux ND) puissent avoir une incidence sur l'estimation de la moyenne et de l'écart-type, ces effets sont jugés minimes si une fraction relativement faible des données (moins de 10 % environ) est censurée (c.-à-d. inférieure à la LQ)⁶.

B. Saisie des données dans le tableur

Une fois que les données ont été vérifiées et ajustées dans les cas d'écarts par rapport aux BPAC (si cela est jugé nécessaire et approprié), elles doivent être entrées (dans une

⁴ Dans certains cas, l'effet d'un DAAR plus long que le DAAR minimum peut *compenser* l'effet d'un taux d'application supérieur au taux maximum. Pour de tels ensembles de données, les teneurs en résidus ne doivent pas être ajustées.

⁵ Une façon simple de distinguer ces valeurs est d'utiliser une autre couleur comme le rouge.

⁶ Les techniques d'estimation de vraisemblance maximale (EVM) produisent une meilleure estimation de la moyenne et de l'écart-type d'un ensemble de données censuré. Bien que le présent document ne présente pas d'instructions sur la détermination de valeurs estimatives fondée sur l'EVM, le groupe de travail a mis au point un tableur pour le calcul d'estimations à l'aide de ces techniques qu'il sera possible de se procurer.

colonne) dans la feuille de calcul « Data Library » (bibliothèque de données) du tableur de calcul de LMR. Ces données doivent être entrées en un format normalisé et être accompagnées des renseignements suivants :

- 1) l'organisme de réglementation auquel les données d'essais sur le terrain ont été présentées (p. ex., ARLA ou EPA);
- 2) le nom du produit chimique utilisé dans l'étude d'essais sur le terrain;
- 3) le nom de la culture sur laquelle le produit chimique a été appliqué dans l'étude sur le terrain;
- 4) le DAAR nominal (ou la fourchette de DAAR) de l'ensemble de données découlant des essais sur le terrain, puisque l'étude d'essais sur le terrain peut comprendre de multiples DAAR et/ou taux d'application;
- 5) le taux d'application nominal puisque, à l'instar du point précédent, l'étude d'essais sur le terrain peut comprendre de multiples DAAR et/ou taux d'application;
- 6) le nom de l'entreprise ou du groupe qui présente les données découlant des essais sur le terrain.

Ces renseignements sont importants afin d'identifier de façon exclusive les ensembles de données, en particulier lorsque ces derniers sont utilisés par de multiples organismes de réglementation. Une autre feuille de calcul intitulée « Citation » (référence) est incluse dans le tableur pour permettre de fournir des détails supplémentaires sur l'étude d'essais sur le terrain⁷.

Une fois qu'un ensemble de données a été entré dans la feuille de calcul « Data Library » dans un format convenable, tout l'ensemble (y compris les renseignements d'identification) doit être copié dans la feuille de calcul « Data » (données). Il s'agit là de la seule étape dont doit se charger l'examineur. Il n'est pas nécessaire de trier les valeurs des teneurs en résidus. Les autres procédures/calculs du tableur du calcul de LMR sont effectués automatiquement. **Étant donné que le tableur est hautement automatisé, il importe que l'examineur suive les procédures exactes décrites (et illustrées) ci-après. Toute dérogation à ces instructions pourrait entraîner des erreurs de calcul.**

⁷

Les renseignements entrés dans la feuille de calcul « Data Library » sont automatiquement copiés dans la feuille « Citation ». Toutefois, tout renseignement supplémentaire doit être directement entré dans cette dernière feuille de calcul.

Il faut suivre les étapes suivantes pour utiliser le tableur :

1. Copier tout l'ensemble de données de la feuille de calcul « Data Library ».

	FD	FE	FF	FG	FH	FI	FJ
1 EPA	EPA	EPA	EPA	EPA	EPA	EPA	EPA
2 Pym	Pymetrozine	Pymetrozine	Pymetrozine	Pymetrozine	Pymetrozine	Pymetrozine	Pymetrozine
3 Res	Leaflettuce	Leaflettuce	Leaflettuce	Leaflettuce	Leaflettuce	Leaflettuce	NonBellPepper
4 7 D	0-1 Day	3 Days	5 Days	7 Days	7 Days	9 Days	0-1 Day
5							
6							
7 Residues	Residues	Residues	Residues	Residues	Residues	Residues	Residues
8	0.052	0.616	0.136	0.021	0.059	0.059	0.016
9	0.000	0.574	0.195	0.127	0.060	0.060	0.037
10	0.001	0.838			0.232	0.232	0.0
11	0.001	0.316			0.036	0.036	0.0
12	0.002	1.314				0.011	
13	0.090	0.977			0.047	0.047	0.0
14	0.003	0.789			0.168	0.168	0.0
15	0.005	0.757			0.102	0.102	0.0
16	0.008	1.403			0.387	0.387	0.0
17	0.012	0.492			0.054	0.054	
18		1.938				0.016	
19		1.036			0.062	0.062	
20		0.136					
21		0.374					
22							
23							
24							
25							
26							
27							
28							
29							
30							
31							
32							

Sum=11.58

2. Aller à la feuille de calcul « Data » et sélectionner la cellule B1, puis coller l'ensemble de données.

REMARQUE : Habituellement, il y aura déjà un ensemble de données dans la feuille de calcul des données. Le nouvel ensemble de données collé sera plus ou moins long que l'ensemble qu'il remplace. Les étapes 3a à 5a décrivent les procédures à suivre si le nouvel ensemble est plus long que l'ensemble précédent et les étapes 3b à 4b décrivent les procédures à suivre si le nouvel ensemble est plus court que le précédent.

The screenshot shows a software interface with a menu and a data table. The menu options are: Paste, Paste Sheet, Move or Copy Sheet, End, Copy, Replace, and Orient. The data table has the following columns: Residuals, LR(Residuals), and Z-scores. The table contains 10 rows of data.

Residuals	LR(Residuals)	Z-scores
0.050	-3.00	-1.55
0.050	-3.00	-1.00
0.090	-2.41	-0.66
0.110	-2.21	-0.38
0.160	-1.83	0.12
0.280	-1.27	1.00
0.230	-1.47	0.36
0.240	-1.43	0.66
0.130	-2.04	-0.12
0.480	-0.73	1.55

At the bottom of the interface, there is a navigation bar with the following options: Flowchart, Data Library, Data, Probability Plot, MRL Summary, EU Method 1, and EU Method 2. Below the navigation bar, there is a status bar that says: Select destination and press ENTER or choose Paste.

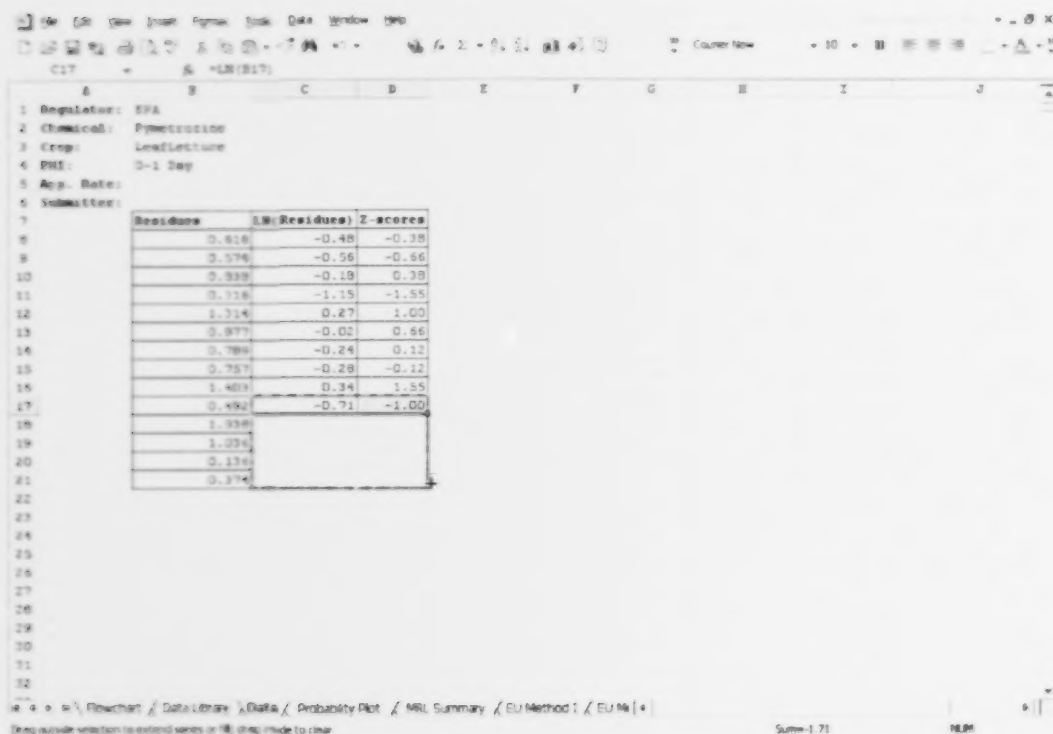
- 3a. Si le nouvel ensemble à coller est plus long que l'ensemble précédent, sélectionner la dernière cellule des colonnes C et D, puis placer le curseur sur le coin inférieur droit de la dernière cellule de la colonne D pour activer la procédure « glisser et remplir » dans Excel® indiquée par le pointeur en croix.

The screenshot shows an Excel spreadsheet with the following data:

Residues	LB-Residues	Z-scores
0.616	-0.40	-0.39
0.574	-0.54	-0.56
0.838	-0.10	0.39
0.716	-1.13	-1.35
1.714	0.27	1.00
0.977	-0.02	0.56
0.789	-0.24	0.12
0.757	-0.28	-0.12
1.403	0.34	1.35
0.492	-0.71	-1.00
1.918		
1.036		
0.116		
0.374		

The cursor is positioned at cell D17, and the fill handle is visible at the bottom right of the table.

- 4a. Ensuite, appuyer sur le bouton gauche de la souris et faire glisser le pointeur en croix verticalement vers le bas jusqu'à ce que l'extrémité inférieure de la boîte à la bordure ombragée s'aligne avec la dernière valeur de l'ensemble de données nouvellement collé.



- 5a. Une fois que le bouton gauche de la souris est relâché, la formule appropriée est appliquée aux cellules se trouvant dans la boîte à la bordure ombragée. Ceci met fin aux opérations manuelles que doit effectuer l'utilisateur pour calculer la LMR.

REMARQUE : La procédure « glisser et remplir » décrite dans la section précédente équivaut à copier les dernières cellules des colonnes C et D et à les coller dans les cellules vides des colonnes C et D situées à droite du nouvel ensemble de données.

The screenshot shows a software window with a menu bar (File, Edit, View, Insert, Format, Tools, Data, Window, Help) and a toolbar. The main area displays a data table with the following columns: Residues, LM(Residues), and Z-scores. The data is as follows:

Residues	LM(Residues)	Z-scores
0.616	-0.40	-0.27
0.574	-0.56	-0.45
0.830	-0.10	0.27
0.316	-1.15	-1.21
1.314	0.27	0.90
0.977	-0.02	0.45
0.789	-0.24	0.09
0.757	-0.28	-0.09
1.403	0.34	1.21
0.492	-0.71	-0.66
1.930	0.66	1.71
1.036	0.04	0.66
0.136	-2.00	-1.71
0.374	-0.90	-0.90

The status bar at the bottom shows "Ready", "Sum= 3.09", and "10.04".

- 3b. Si le nouvel ensemble à coller est plus court que l'ensemble précédent, sélectionner les cellules des colonnes B, C et D qui dépassent la dernière teneur en résidus du nouvel ensemble de données.

File Edit View Insert Format Tools Data Window Help

B22 = 0.055

Residues	LN(Residues)	Z-scores
0.616	-0.48	0.19
0.574	-0.56	0.06
0.838	-0.18	0.59
0.316	-1.15	-0.31
1.314	0.27	1.13
0.977	-0.02	0.74
0.789	-0.24	0.45
0.757	-0.28	0.31
1.403	0.34	1.40
0.492	-0.71	-0.06
1.938	0.66	1.87
1.036	0.04	0.92
0.136	-2.00	-0.45
0.374	-0.98	-0.19
0.055	-2.90	-1.87
0.055	-2.90	-1.40
0.060	-2.81	-1.13
0.083	-2.48	-0.92
0.110	-2.21	-0.74
0.110	-2.21	-0.56

1 Regulator: EPA
 2 Chemical: Pymetrozine
 3 Crop: Leaflettuce
 4 PHI: 0-1 Day
 5 App. Rate:
 6 Submitter:

Flowchart Data Library Data Probability Plot MRL Summary EU Method 1 EU Method 2

Select destination and press ENTER or choose Paste

Sum=21.697 16.94

- 4b. Ensuite, appuyer sur la touche « Supprimer » du clavier. Ceci met fin aux opérations manuelles que doit effectuer l'utilisateur pour calculer la LMR.

REMARQUE : L'utilisation de la fonction « Supprimer » du menu d'édition ou du menu déroulant du bouton droit de la souris peut se traduire par des calculs erronés.

Residues	LM(Residues)	Z-scores
0.616	-0.49	-0.27
0.574	-0.56	-0.45
0.939	-0.18	0.27
0.316	-1.15	-1.21
1.114	0.27	0.90
0.977	-0.02	0.45
0.789	-0.24	0.09
0.757	-0.28	-0.09
1.403	0.34	1.21
0.492	-0.71	-0.66
1.308	0.66	1.71
1.036	0.04	0.66
0.136	-2.00	-1.71
0.374	-0.98	-0.90

C. Teneurs en résidus inférieures à la LD et/ou la LQ

Comme il en a été fait mention précédemment, les teneurs en résidus inférieures à la LQ sont dites non quantifiables (NQ) et celles qui sont inférieures à la LD, non détectables (ND). Bien qu'il existe une distinction claire entre ces deux catégories de données, elles sont traitées de manière similaire et, de façon générique, sont désignées du nom de données censurées. Ces dernières doivent être identifiées au préalable (de façon à être facilement reconnaissables, idéalement) comme le décrit la section intitulée « Vérification et ajustement des données ».

Le groupe de travail recommande l'utilisation de techniques d'EVM pour estimer la moyenne et l'écart-type d'un ensemble de données dont plus de 10 % à 15 % des données sont censurées. Le groupe de travail a mis au point une feuille de calcul qui applique la « méthode robuste », une procédure fondée sur l'EVM pour l'estimation de la moyenne et

de l'écart-type d'une population à distribution lognormale à partir d'un échantillon censuré (c.-à-d. inférieur à la LQ ou la LD)⁸. Selon les estimations découlant de l'EVM, des valeurs conformes à la distribution estimée sont calculées pour les teneurs de résidus censurées. L'avantage de l'utilisation de l'EVM est que l'estimation de la moyenne et de l'écart-type repose sur de l'information relative à la proportion de l'échantillon qui est censurée en plus des valeurs de résidus détectables. Toutefois, le groupe de travail recommande de ne pas utiliser les techniques d'EVM pour les ensembles de données hautement censurés (c.-à-d. > 60 % des valeurs sont ND ou NQ), puisqu'elles sont moins fiables dans ces circonstances.

D. Évaluation de l'hypothèse de lognormalité

Un graphe de probabilité normale est un graphe des valeurs ordonnées d'un ensemble de données en fonction de leurs valeurs statistiques d'ordre normal prédites. Si les données présentent une distribution normale, elles définiront approximativement une ligne droite sur un tel graphe. De la même manière, si les logarithmes des valeurs ordonnées sont reportés en fonction de leurs valeurs statistiques d'ordre normal prédites, une distribution qui définit approximativement une ligne droite indique que les données présentent une distribution lognormale.

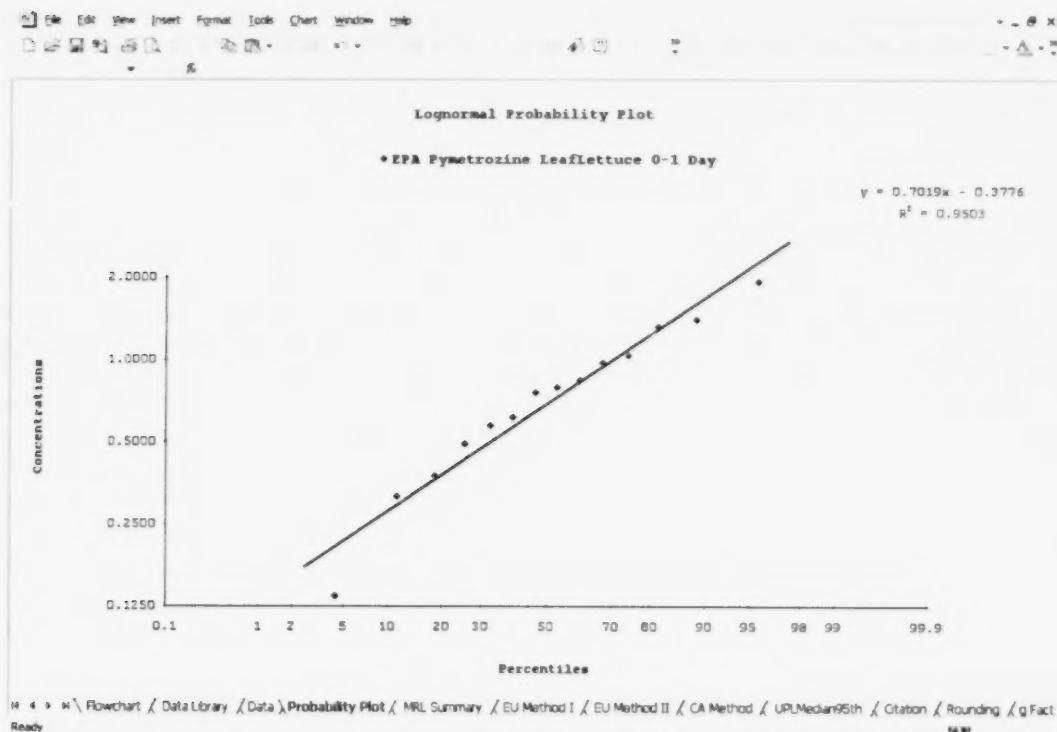
Un graphe de probabilité lognormale est automatiquement généré dans le tableur dans la feuille de calcul intitulée « Probability Plot » (graphe de probabilité) en fonction des données découlant des essais sur le terrain entrées ou copiées dans la feuille de calcul « Data ». Les logarithmes des teneurs en résidus sont reportés sur l'ordonnée, mais les unités sont celles des données initiales non transformées (p. ex., ppm); ainsi, l'échelle de l'ordonnée est logarithmique. De plus, les valeurs statistiques d'ordre normal prévues des logarithmes des teneurs en résidus sont reportées sur l'abscisse. Toutefois, les unités de l'abscisse sont les centiles correspondant à ces valeurs statistiques d'ordre normal, qui sont plus utiles⁹.

Le graphe de probabilité permet à l'analyste d'évaluer visuellement l'hypothèse de lognormalité en déterminant la mesure dans laquelle la courbe définie par les teneurs en résidus (ayant fait l'objet d'une transformation logarithmique) s'apparente à une ligne droite. Le graphique de probabilité permet également à l'utilisateur de comparer la valeur réelle d'une teneur en résidus à la valeur prédite par l'hypothèse de lognormalité. La valeur à l'ordonnée de la droite de régression représente la valeur prédite de la teneur en résidus pour le centile correspondant sur l'abscisse. Ainsi, si la valeur réelle de la teneur se situe au-dessus (ou au-dessous) de la droite de régression, elle est supérieure (ou

⁸ Bien que le présent document ne présente pas d'instructions sur la détermination de valeurs estimatives fondée sur l'EVM, le groupe de travail a mis au point un tableur pour le calcul d'estimations à l'aide de ces techniques qu'il sera possible de se procurer, ainsi que des instructions détaillées sur la façon de l'utiliser.

⁹ Les valeurs statistiques d'ordre normal -2,33, -1,645, 0, 1,645 et 2,33 correspondent aux 1^{er}, 5^e, 50^e, 95^e et 99^e centiles, respectivement.

inférieure) à sa valeur prédite par l'hypothèse de lognormalité. Par exemple, dans le graphe ci-dessous, la teneur en résidus la plus élevée (1,94 ppm) correspond approximativement au 95^e centile et est légèrement inférieure à la valeur prédite (2,28 ppm). Toutefois, la teneur en résidus la plus faible (0,14 ppm) correspond approximativement au 5^e centile et est considérablement inférieure à sa valeur prédite (0,21 ppm). Globalement, cependant, l'ensemble de données semble présenter un caractère lognormal raisonnable.



Bien que la vérification visuelle du graphe de probabilité lognormale constitue une composante très importante de l'évaluation de l'hypothèse de lognormalité, le groupe de travail estime que cette évaluation devrait également comprendre l'application d'un test statistique formel. Les tests de Shapiro-Wilk et de Shapiro-Francia sont deux tests statistiques employés pour évaluer le caractère normal d'une distribution. En assujettissant au préalable les données à une transformation logarithmique, il est donc possible d'utiliser ces tests pour évaluer leur caractère lognormal. Les capacités d'un tableur se prêtent mal aux calculs complexes que nécessite l'application de ces tests. Le groupe de travail a donc opté pour une approximation de ces tests statistiques, beaucoup plus facile à calculer, basée sur le coefficient de détermination (R^2) de la courbe de régression linéaire du graphe de probabilité.

La variable statistique découlant du test de normalité fondé sur le coefficient de détermination est calculée dans la feuille de calcul intitulée « MRL Summary » (Sommaire du calcul de la LMR) et désignée « Approximate Shapiro-Francia Normality Test » (approximation du test de normalité de Shapiro-Francia). Une conclusion à savoir s'il convient ou non de rejeter l'hypothèse de lognormalité des teneurs en résidus (c.-à-d. la normalité de la distribution des teneurs assujetties à une transformation logarithmique) étant donné un niveau de signification de 5 % figure sous cette valeur statistique. Les valeurs critiques pour le calcul de la variable du test figurent sur la feuille de calcul intitulée « R Critical Values » (valeurs critiques de R) et sont tirées d'une page web du National Institute of Standards and Technology (É.-U.) (www.itl.nist.gov/div898/handbook/eda/section3/eda3676.htm).

The screenshot shows an Excel spreadsheet titled "MRL Summary". The spreadsheet is organized into columns A through I. The data is as follows:

Regulatory	Chemical	Crop	PHS	Age	Plant	Substrate
EPA	Pyrethrin	Leafhopper	91 Day			
n	18					
mean	0.14					
max	1.94					
median	0.77					
average	0.92					

	95th Percentile	99th Percentile	99.9th Percentile
EU Method I	1.62	1.98	2.32
Normal	(7.09)	(2.56)	(1.3)
EU Method I	2.12		8.71
Log Normal	(4.12)	(9.02)	(1.3)
EU Method II		2.27	
Distribution-Free			
California Method		2.28	
p = 30			
UPL Median P95		5.34	
Approximate Shapiro-Francia Normality Test Statistic		0.9583	
		p-value > 0.05 Do not reject lognormality assumption	

At the bottom of the spreadsheet, there is a text box asking "Would you like the above values rounded? (Y or N)?" with a dropdown menu set to "N".

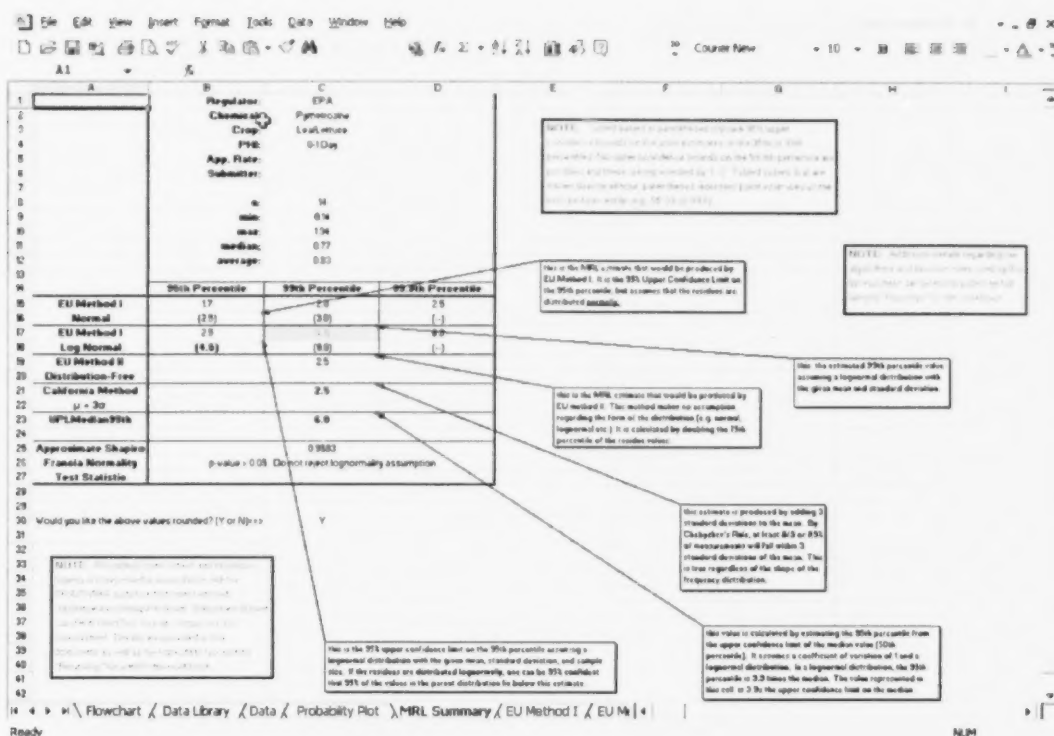
L'évaluation de la pertinence de l'hypothèse de lognormalité d'un ensemble de données est importante puisque sa conclusion détermine la méthode qu'il convient d'utiliser pour calculer une LMR. Si l'évaluation permet de conclure que l'hypothèse de lognormalité n'est pas valide, il faut alors utiliser une méthode « sans égard à la distribution » pour le calcul de la LMR. Autrement, on utilise des méthodes qui reposent sur l'hypothèse de lognormalité.

E. Considération de la taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon d'un ensemble de données découlant d'essais sur le terrain est une des statistiques sommaires apparaissant sur la feuille de calcul intitulée « MRL Summary », en plus des valeurs maximum, minimum, médiane et moyenne de l'ensemble. Le groupe de travail s'est entendu sur le fait que, dans le cas de petits ensembles de données, la moyenne et l'écart-type estimés pourraient s'avérer inexacts dans le cas de distributions asymétriques étalées à droite comme les distributions lognormales. Ainsi, pour les ensembles de données comptant moins de 15 valeurs, une autre méthode fondée sur la lognormalité est prise en compte. En plus de l'hypothèse de lognormalité, cette méthode additionnelle repose sur l'hypothèse que la moyenne est égale à l'écart-type (c.-à-d. le c.v. est égal à 1) et fait appel au calcul de la moyenne et de l'écart-type basé sur la valeur médiane des teneurs en résidus.

F. Choix de la bonne LMR

La présente section explique la logique sous-jacente à la sélection, par le tableur, de la bonne LMR. Pour plus de détails sur les méthodes statistiques et l'algorithme de décision utilisés dans le tableur, l'utilisateur est invité à consulter les sections « Fondements statistiques » et « Organigramme/algorithme de décision ». Toutefois, des commentaires ont été ajoutés dans la feuille de calcul intitulée « MRL Summary » afin de fournir à l'utilisateur de brèves descriptions des différentes LMR calculées. Pour consulter ces commentaires, l'utilisateur doit positionner le curseur sur le triangle rouge qui figure au coin supérieur droit des cellules concernées. En outre, des remarques incluses dans cette feuille de calcul fournissent de plus amples détails sur la page de sommaire et la méthodologie d'établissement des LMR. Une capture d'écran montrant les remarques et tous les commentaires est présentée à la page suivante.



La feuille de travail intitulée « MRL Summary » contient les résultats des différents calculs effectués automatiquement par le tableur de calcul de LMR. La LMR suggérée par le tableur est en caractères rouges surlignés en gris; les résultats des autres méthodes potentiellement utiles apparaissent en caractères gras. Dans le cas d'un « ensemble de données idéal » pour lequel il est déterminé que l'hypothèse de lognormalité est raisonnable et qui compte au moins 15 valeurs, la LMR déterminée correspond à la LCS de 95 % sur le 95^e centile (cellule B18) ou l'estimation ponctuelle du 99^e centile (cellule C17), la plus faible des deux valeurs étant retenue. Si l'ensemble de données compte moins de 15 valeurs, mais que l'hypothèse de lognormalité s'avère raisonnable, la LMR déterminée correspond à la LCS de 95 % sur le 95^e centile (cellule B18), l'estimation ponctuelle du 99^e centile (cellule C17) ou la limite supérieure d'estimation du 95^e centile sur la médiane (cellule C23), la plus faible de ces trois valeurs étant retenue. Si l'hypothèse de lognormalité s'avère non raisonnable, le résultat du calcul de la méthode sans égard à la distribution qui représente une limite supérieure au 89^e centile (cellule C21) est retenu.

La sélection de la méthode de calcul de la LMR par le tableur est fondée sur le résultat du test statistique Shapiro-Francia approximatif. **Il importe donc que l'utilisateur décide si le résultat du test Shapiro-Francia approximatif correspond avec son évaluation visuelle du graphe de probabilité.** Les tests Shapiro-Wilk et Shapiro-Francia et leurs approximations permettent un plus grand écart par rapport à la normalité pour les petits

échantillons que pour les grands échantillons. Si le résultat de l'approximation du test statistique de Shapiro-Francia suggère que l'hypothèse de lognormalité est raisonnable, mais que l'utilisateur n'est pas d'accord, il faut alors choisir le résultat de la méthode sans égard à la distribution (cellule C21). Si le résultat de l'approximation du test statistique de Shapiro-Francia indique que l'hypothèse de lognormalité n'est pas raisonnable, mais que l'utilisateur n'est pas d'accord, alors pour les petits ensembles de données (c.-à-d. moins de 15 valeurs), la LMR correspond à la LCS de 95 % sur le 95^e centile (cellule B18), l'estimation ponctuelle du 99^e centile (cellule C17) ou la limite supérieure d'estimation du 95^e centile sur la médiane (cellule C23), la plus faible de ces trois valeurs étant retenue; autrement, la LMR correspond à la LCS de 95 % sur le 95^e centile (cellule B18) ou à l'estimation ponctuelle du 99^e centile (cellule C17), la plus faible des deux valeurs étant retenue.

IV. Établissement des LMR

Dans certains cas, il peut être nécessaire d'ajuster les teneurs pour tenir compte de la perte de stabilité en entreposage ou des taux de récupération analytique. Toutefois, le groupe de travail recommande fortement que, si un ensemble de données est ajusté pour l'un de ces facteurs, il ne devrait pas l'être pour l'autre. Le groupe de travail recommande également que ces types d'ajustement soient apportés aux LMR calculées par le tableur et non aux valeurs des teneurs préalablement au calcul de la LMR.

L'opportunité d'ajuster les données pour tenir compte de la perte de stabilité en entreposage devrait être évaluée au cas par cas. Toutefois, le groupe de travail s'entend sur le fait qu'il faut faire preuve de prudence si on utilise des données découlant d'essais sur le terrain qui présentent une perte supérieure à 30 %. Si l'ajustement des données pour tenir compte de la perte de stabilité en entreposage est jugé opportun, la LMR calculée par le tableur devrait être divisée par 1 moins le pourcentage de la perte (exprimé sous forme décimale). Par exemple, si le tableur a calculé une LMR de 15 ppm et que 25 % de l'échantillon analytique est perdu en entreposage, la LMR proposée devrait être : $15 \div (1 - 0,25) = 20$ ppm.

Les membres du groupe de travail s'entendent sur le fait que des taux de récupération analytique se situant entre 70 % et 120 % sont acceptables et ne recommandent pas l'ajustement des teneurs en résidus pour tenir compte de la récupération puisque les laboratoires chargés de l'application des normes présentent probablement des taux de récupération semblables. Toutefois, le groupe de travail recommande, comme c'est le cas pour la perte de stabilité en entreposage, que la décision d'ajuster ou non les teneurs pour tenir compte du taux de récupération soit prise au cas par cas, mais recommande également de ne pas utiliser de données découlant d'essais sur le terrain dont les taux de récupération ne tombent pas dans la fourchette de 70 % à 120 %.

En dehors des pays de l'ALENA, des catégories de teneurs de résidus sont fréquemment utilisées pour arrondir les LMR calculées. Cette approche peut se traduire par des LMR finales qui sont sensiblement plus élevées que les valeurs calculées. Par contre, le fait de

fixer le nombre de décimales (p. ex., dixièmes, centièmes) ou le nombre de chiffres significatifs régissant l'arrondissement des valeurs peut se traduire par un degré de précision incorrect et pourrait entraîner la prolifération du nombre de LMR. Afin de trouver un équilibre entre ces différentes approches, le groupe de travail a élaboré une procédure qui précise le nombre de chiffres significatifs à utiliser et la valeur décimale à laquelle arrondir les valeurs en fonction de l'ordre de grandeur des LMR calculées. La procédure recommandée par le groupe de travail pour arrondir les LMR calculées par le tableur est présentée au tableau 1. Elle a été formulée selon l'hypothèse que les valeurs des teneurs en résidus sont exprimées en parties par million (ppm). Ainsi, si la LMR est inférieure à 0,01 ou supérieure à 1 000, les teneurs devraient être converties en parties par milliard (ppb) ou en parties par millier, respectivement. Une fois cette conversion accomplie, la même procédure doit être employée pour arrondir les valeurs calculées. Un bouton « yes/no » est inclus dans le tableur pour permettre à l'utilisateur de visualiser les LMR non arrondies (affichées avec deux décimales après le point) ou qui ont été arrondies selon la procédure recommandée par le groupe de travail.

Tableau 1 Conventions concernant l'arrondissement et les chiffres significatifs pour l'établissement des valeurs de LMR

Valeur de la LMR calculée	Arrondir au prochain multiple de ¹⁰	Nombre de chiffres significatifs
0,01 - 0,10	0,01	1
0,11 - 0,50	0,05	2
0,51 - 2,00	0,1	2
2,01 - 5,00	0,5	2
5,01 - 20,00	1	2
20,01 - 100,00	5	2
100,00 - 1 000,00	10	2

¹⁰ Si la valeur calculée est exactement égale à la limite droite de l'intervalle (p. ex. 0,05, 2,0 ou 5,0), elle ne doit pas être arrondie.

Liste des abréviations

ALENA	Accord de libre-échange nord-américain
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
BPAC	bonnes pratiques agricoles critiques
c.v.	coefficient de variation
CE	Commission européenne
DAAR	délai d'attente avant récolte
DPR	Department of Pesticide Regulation
EPA	Unites States Environmental Protection Agency
EVM	estimation de vraisemblance maximale
LCS	limite de confiance supérieure
LD	limite de détection
LMR	limite maximale de résidus
LPS	limite de prédiction supérieure
LQ	limite de quantification
ND	non détectable
NQ	non quantifiable
PNE	procédures normales d'exploitation
ppb	partie par milliard
ppm	partie par million
UE	Union européenne

Annexe I Exemple de calcul

A. Vérification et ajustement des données

L'ensemble de données découlant des essais sur le terrain de la pyméthrozine sur la laitue frisée comprend des données pour lesquelles les taux d'application étaient semblables (c.-à-d. $\pm 25\%$ du taux maximum indiqué sur l'étiquette). Bien que tous les DAAR ne se situent pas à $\pm 25\%$ du DAAR minimum indiqué sur l'étiquette, les DAAR de 0 jour et de 1 jour sont jugés suffisamment semblables pour être combinés. Il est également noté qu'aucune des teneurs en résidus n'était inférieure à la LD.

B. Saisie des données dans le tableur

L'ensemble de données, y compris tous les renseignements d'identification et les teneurs en résidus, est entré dans la feuille de calcul intitulée « Data Library ».

	FD	FE	FF	FO	FI	FJ	FK	FL	
1	EPA	EPA	EPA	EPA	EPA	EPA	EPA	EPA	EPA
2	Pymethrin	Pymethrin	Pymethrin	Pymethrin	Pymethrin	Pymethrin	Pymethrin	Pymethrin	Pymethrin
3	LeafLettuce	LeafLettuce	LeafLettuce	LeafLettuce	LeafLettuce	LeafLettuce	LeafLettuce	LeafLettuce	LeafLettuce
4	0-1 Day	1 Days	5 Days	7 Days	7 Days	9 Days	0-1 Day	0-1 Day	1 Days
5									
6									
7	Residues	Residues	Residues	Residues	Residues	Residues	Residues	Residues	Residues
8	0.616	0.136	0.021	0.059	0.059	0.036	0.120	0.120	
9	0.574	0.195	0.127	0.060	0.060	0.037		0.008	
10	0.038			0.232	0.232		0.021	0.021	
11	0.316			0.036	0.036		0.130	0.130	
12	1.314				0.011			0.012	
13	0.977			0.047	0.047		0.024	0.024	
14	0.789			0.168	0.168		0.020	0.020	
15	0.787			0.102	0.102		0.024	0.024	
16	1.403			0.387	0.387				
17	0.492			0.054	0.054				
18	1.938				0.016				
19	1.036			0.062	0.062				
20	0.136								
21	0.374								
22									
23									
24									
25									
26									
27									
28									
29									
30									
31									
32									

La totalité de l'ensemble de données est copiée à partir de la feuille de calcul « Data Library » vers la feuille de calcul « Data ».

File Edit View Insert Format Tools Data Window Help

Standard toolbar: Cut, Copy, Paste, Undo, Redo, Find, Replace, Bold, Italic, Underline, Text Color, Fill Color, Font Size, Font Face, Paragraph, Styles, Windows, Help.

Formula bar: =

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	Regulator:	EPA									
2	Chemical:	Pyrethrin									
3	Crop:	Leaflet									
4	PHI:	0-1 Day									
5	App. Rate:										
6	Submitter:										
7		Residuals	LN(Residuals)	Z-score							
8		0.616	-0.40	-0.18							
9		0.574	-0.54	-0.54							
10		0.638	-0.18	0.38							
11		0.316	-1.15	-1.55							
12		1.314	0.27	1.05							
13		0.977	-0.02	0.64							
14		0.789	-0.24	0.12							
15		0.757	-0.28	-0.12							
16		1.403	0.34	1.55							
17		0.492	-0.71	-1.05							
18		1.938									
19		1.038									
20		0.134									
21		0.374									
22											
23											
24											
25											
26											
27											
28											
29											
30											
31											
32											

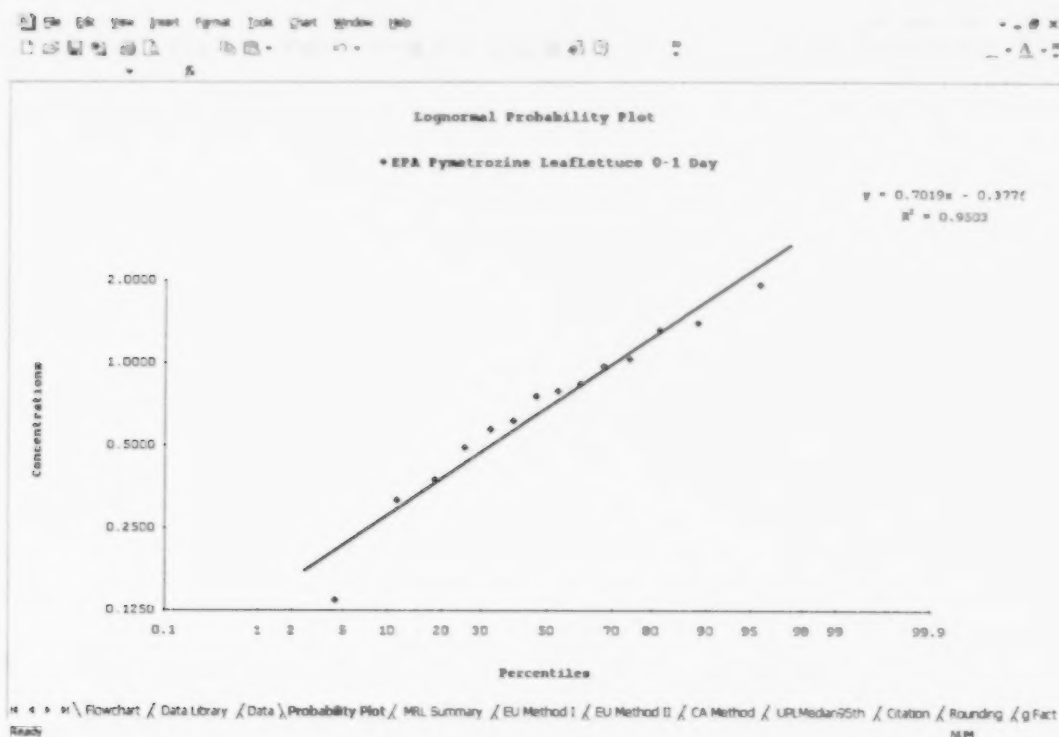
Sheet1:11.58

Summary (BJ Method) (BJ Method)

Select destination and press ENTER or choose Paste

D. Évaluation de l'hypothèse de lognormalité

Le graphe de probabilité suggère que l'hypothèse de lognormalité est raisonnable pour l'ensemble de données. Le graphe montre que les centiles estimés correspondent très bien aux valeurs réelles (ce qui se traduit par une courbe approximativement droite) et que la valeur la plus élevée des teneurs découlant des essais sur le terrain représente le 95^e ou le 96^e centile.



sur le 95^e centile (cellule B18) et l'estimation ponctuelle du 99^e centile (cellule C17), permet de conclure que la valeur du 99^e centile (son estimation ponctuelle) doit être retenue. La LMR calculée selon la LPS de 95 % sur la médiane, en l'occurrence 5,34, est supérieure à la LMR découlant de l'application de la règle du 95/99, soit 3,38.

Comme l'indiquent le surlignage gris et les caractères rouges, la valeur du 99^e centile (3,38) est la LMR à retenir. Cette valeur est inférieure à la LCS de 95 % sur le 95^e centile (soit 4,12) et à la LMR calculée à l'aide de la méthode de la LPS de 95 % sur la médiane (5,34).

